

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1933 - 1934

N° 24

LES DIVERS ASPECTS
MORPHOLOGIQUES
DU SPIROCHÈTE DE LA SYPHILIS

THÈSE

pour l'obtention du Diplôme de

Docteur de l'Université de Paris
(PHARMACIE)

présentée et soutenue le 23 Juillet 1934

PAR

Paule GAUTRONNEAU

Pharmacien de l'Université de Paris

JURY } MM. COUTIÈRE, *Président.*
FABRE, *Professeur.*
RÉGNIER, *Agrégé.*

LES ÉDITIONS VÉGA
175, Boulevard Saint-Germain, 175
PARIS
1934





Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1933 - 1934

N° 24

LES DIVERS ASPECTS
MORPHOLOGIQUES
DU SPIROCHÈTE DE LA SYPHILIS

THÈSE

pour l'obtention du Diplôme de

Docteur de l'Université de Paris
(PHARMACIE)

présentée et soutenue le 23 Juillet 1934

PAR

Paule GAUTRONNEAU

Pharmacien de l'Université de Paris

JURY } MM. COUTIÈRE, *Président.*
FABRE, *Professeur.*
RÉGNIER, *Agrégé.*

LES ÉDITIONS VÉGA
175, Boulevard Saint-Germain, 175
PARIS
1934

PERSONNEL DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE

ADMINISTRATION

MM. GUERIN, *Doyen*, O. *, ☉ I.
P. LEBEAU, *Assesseur*, O. *, ☉ I.
P. DESPORT, *Secrétaire*, *, ☉ I.

PROFESSEURS

MM. GUERIN, O. *, ☉ I.	Botanique générale.
BEHAL, Membre de l'Institut, G.O. *, ☉ I.	Chimie organique.
PERROT, O. *, ☉ I.	Histoire naturelle des médicaments.
COUTIERE, O. *, ☉ I.	Zoologie.
LEBEAU, O. *, ☉ I.	Pharmacie chimique.
BOUGAULT, *, ☉ I.	Chimie analytique.
GORIS, *, ☉ I.	Pharmacie galénique.
TASSILLY, O. *, ☉ I.	Physique.
DAMIENS, *, ☉ I.	Chimie minérale.
HERISSEY, O. *, ☉ I.	Chimie biologique.
SOMMELET, *, ☉ I.	Hydrologie et Hygiène.
LUTZ, *, ☉ I.	Cryptogamie et Microbiologie.
FABRE, *, ☉ I.	Toxicologie.
LAUNOY, O. *, ☉ I.	Professeur sans chaire.

Doyen honoraire : M. RADAIS, O. *, ☉ I.

Professeurs honoraires : MM. DELEPINE, O. *, ☉ I. et GUERBET, *, ☉ I.

CHARGÉS DE COURS

MM. Marc HONNORAT, *, ☉ I. .	Législation et Déontologie pharmaceutiques.
LAUNOY, O. *, ☉ I.	Pharmacodynamie.
DELABY, *, ☉ I.	Minéralogie.
PICON, ☉ I.	Chimie minérale.
BACH, ☉ I.	Microbiologie.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM. DELABY, *, ☉ I.	MM. BACH, ☉ I.
PICON, ☉ I.	BEDEL, ☉ I.
MASCRE, ☉ I.	REGNIER, ☉ I.
FLEURY, ☉ I.	

CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

MM. BEDEL, ☉ I., *agrégé*, chargé des T. P. de 1^{re} année. Chimie générale.
FLEURY, ☉ I. et REGNIER, ☉ I. : *agrégés*,
chargés des travaux de Chimie analytique.
SOUEGES, ☉ I. Micrographie.
LEROUX, ☉ I. Physique.
DEVAL, *, ☉ I. Microbiologie.
DELABY, *, ☉ I., PICON, ☉ I. et MASCRE, ☉ I. :
agrégés, chargés des travaux de 4^e année.
Bibliothécaire en Chef : M. BERNARD, ☉ I.



A MES PARENTS

Témoignage d'infinie reconnaissance pour leurs sacrifices et leur affection.

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR COUTIERE

*Qui a bien voulu accepter la
présidence de cette thèse et
nous a toujours témoigné
beaucoup de bienveillance.*

A mes examinateurs :

MONSIEUR LE PROFESSEUR FABRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR REGNIER

*Qui ont eu pour nous beaucoup
de sollicitude et qui ont ac-
cepté avec une infinie bonne
grâce de faire partie de notre
jury.*

A MES ANCIENS MAITRES DE LA FACULTE
ET DES HOPITAUX

A MONSIEUR LE PROFESSEUR SEZARY

*Qui nous a guidé dans nos
études et dont les conseils
éclairés nous ont été si pré-
cieux.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LAVIER

*Qui nous a aidé de son expé-
rience et de ses conseils pour
la bibliographie de ce travail.*

A MONSIEUR RONDEAU-DU-NOYER

*Dont la collaboration dévouée
nous a permis de mener à
bonne fin ce travail.*

INTRODUCTION

Lorsque, en 1905, F. SCHAUDINN, en examinant la séro-sité retirée d'accidents syphilitiques secondaires, observa l'existence de très fins microbes spiralés, il avait déjà une connaissance approfondie d'organismes analogues auxquels il avait conservé d'importants travaux, les spirochètes. Après s'être assuré à diverses reprises de la présence dans les lésions spécifiques de ce microbe, il annonça avec HOFFMANN, qu'il fallait voir en lui l'agent causal de la syphilis ; mais cette assertion ne fut émise qu'avec toutes les réserves qu'entraînait l'état scientifique de la question. Nombreux, en effet, étaient déjà les organismes décrits par certains savants comme agents pathogènes de la syphilis et que d'autres observateurs ne pouvaient retrouver ou qui s'avéraient rapidement comme des saprophytes banaux sans aucun lien causal avec la maladie ; aussi, la prudence demandait-elle de multiplier les observations avant de conclure définitivement. Ce fut la tâche des années suivantes. Bientôt, de toute part, on confirmait l'existence du spirochète de Schaudinn dans les manifestations les plus diverses de la syphilis acquise, de la syphilis héréditaire, de la syphilis expérimentale, enfin de ce que l'on nommait la « parasyphilis » ; on constatait d'autre part son absence dans les lésions non spécifiques. En quelques années, la conviction générale était faite et le micro-organisme que SCHAUDINN avait nommé *Spirochæta pallida*, universellement et définitivement admis comme l'agent pathogène de la syphilis.

L'étude morphologique en fut dès le début poussée à

fond ; on multiplia, en les améliorant les techniques de recherche. Malheureusement l'observation ne fut pas toujours faite d'un esprit objectif ; la plupart des chercheurs avaient au fond de leur pensée un préjugé sur la structure et sur les affinités de ce microbe ; la petite taille de celui-ci permettait une large part d'interprétation personnelle ; beaucoup d'auteurs ne s'en privèrent pas et SCHAUDINN le premier. Il pensait, en effet, qu'il y avait une étroite affinité entre les spirochètes et les trypanosomes ; aussi affirma-t-il dès le début l'existence chez *Spirochæta pallida* d'une membrane ondulante, et cette erreur qui par ailleurs fut bienfaisante puisqu'elle fut le point de départ de l'arsénothérapie, pesa longtemps sur notre conception du spirochète ; d'autre part toutes les formes observées dans les préparations et qui paraissaient différer plus ou moins du type courant attiraient l'attention de ceux qui étaient préoccupés de trouver des formes de résistance ou des formes correspondant à des phénomènes sexuels ; ainsi furent bâtis, pour ce micro-organisme des cycles évolutifs plus ou moins compliqués. On discuta longtemps aussi sur son mode de division, suivant que l'on voulait y trouver des arguments favorables à un rattachement aux bactéries, micro-organismes végétaux ou aux protozoaires, micro-organismes animaux.

Mais, peu à peu, cependant, la critique se resserrait ; on put faire la part de l'auto-suggestion et des artifices de préparation et nos connaissances se clarifièrent ; le spirochète de la syphilis nous apparut comme un organisme spiralé, de structure relativement simple, présent dans toutes les manifestations de spécificité ; notre conception de l'agent pathogène de la syphilis, après élagage de toutes les données douteuses devenait ainsi plus simple et plus solide.

C'est du moins ce que l'on pouvait croire, il y a peu de temps encore. Mais dans ces dernières années des faits ont

été mis en avant capables d'ébranler cette assurance et susceptibles de provoquer des explications nouvelles. Il est certain qu'actuellement des doutes sont émis en ce qui concerne la signification réelle à attribuer à la présence du spirochète dans le processus morbide et une tendance existe à admettre l'existence du virus spécifique sous une forme autre que celle classiquement connue depuis SCHAUDINN. Récemment, poussant jusqu'à son extrême cette thèse, M. LÉPINE a publié qu'à son avis le spirochète n'est qu'une forme-témoin, sans rôle pathogène, d'un virus qui, sous sa forme véritablement active est invisible. Bien que ses arguments aient été aussitôt combattus, et en particulier par BESSEMAN, la hardiesse de ses conclusions montre bien quelle est l'acuité de la crise actuelle de nos connaissances à ce sujet.

Aussi avons-nous cru intéressant de passer en revue les certitudes que nous pouvons posséder sur le spirochète de la syphilis, sur sa structure et les divers aspects qu'il peut présenter, de voir ensuite la valeur des arguments que l'on invoque pour faire admettre la nécessité d'existence d'une forme autre du virus ; ce sera en somme poser les données du problème qu'il serait peut-être prématuré actuellement de trancher de façon aussi catégorique que l'a fait LÉPINE, mais qui vaut la peine d'être examiné et discuté.

Toutefois, il ne sera pas inutile auparavant de voir la conception générale que nous pouvons avoir des spirochètes au point de vue de leur structure et de leurs affinités ; puis de récapituler certains faits acquis concernant la biologie de divers spirochètes autres que celui de la syphilis, faits qui ont grandement contribué, par comparaison, à orienter la question du virus syphilitique dans le sens où elle se pose actuellement.

CHAPITRE PREMIER

DEFINITION ET STRUCTURE DES SPIROCHETES

Il est nécessaire, avant d'entreprendre l'étude particulière du spirochète de la syphilis, de définir tout d'abord ce que l'on doit entendre par spirochète ; ce mot a été pris, en effet, avec des acceptations diverses, tantôt étroites, tantôt larges ; en outre, les idées que l'on a eu sur la structure et la nature de ces êtres ont tellement varié qu'il nous faut ici faire tout d'abord le point à ce sujet.

En 1833, EHRENBURG (1) signala un organisme microscopique spiralé, flexible et mobile qu'il avait rencontré dans l'eau de la Sprée et auquel il donna le nom de *Spirochæta plicatilis*. Par la suite le nom générique de *Spirochæta*, vulgarisé en spirochète fut appliqué communément aux organismes spiralés et flexibles que l'on découvrit.

Le caractère de flexibilité permettait en général assez facilement d'écarter de ce groupe les spirilles (genre *Spirillum*), bactéries véritables, qui sont également spiralés, mais avec un corps rigide et pourvu aux extrémités de un ou plusieurs cils. Toutefois, et regrettons-le ici, les termes de

(1) Il est curieux de noter que même au sujet de la date de création du genre, les indications de la littérature sont loin d'être d'accord. Nombre d'auteurs, en particulier NOGUCHI donnent 1838; d'autres 1833. En réalité la communication d'EHRENBURG à l'Académie des Sciences de Berlin, date de 1833, mais sa publication (qui seule compte au point de vue de la nomenclature) est de 1834.

Spirille et de Spirochète ont été et sont encore journellement dans la grande littérature médicale pris, à tort, pour synonymes ; on voit ainsi écrire couramment « le spirille de la récurrente » (alors qu'il s'agit d'un spirochète) et le « spirochète du sodoku » (qui est en réalité un *Spirillum*). Cette confusion entre des organismes si nettement dissemblables donne par avance une idée de celle qui régnera quand les différences seront moins tranchées. Et de fait, il n'est pas toujours aussi facile de saisir la démarcation entre Spirochètes et Spirilles ; le cas du genre *Spirella* en est un exemple. Il a été créé par DUBOSCQ et LEBAILLY en 1912 pour un organisme spiralé décrit par BALL et ROQUET en 1911, sous le nom de *Spirochæta regaudi* ; il est rigide d'après KASAI et KOBAYASHI ; mais d'après DUBOSCQ et LEBAILLY, comme d'après EDKINS (1923) il est flexible. Toutefois, sa structure et la présence de cils polaires permet de le ranger parmi les spirilles et de le considérer comme une bactérie ; un cas tout à fait analogue, sur lequel nous n'insisterons pas est celui du genre *Cristispirella* Hollande 1921. Cela nous montre que le caractère de rigidité ne doit pas être pris comme base trop absolue de démarcation.

Or, si ce caractère est relatif, l'autre, celui de la forme spiralée, l'est encore plus ; et, à ne s'en tenir qu'aux organismes flexibles certains d'entre eux, comme ceux, par exemple qui appartiennent aux genres *Arthrospira* et *Spirulina* ont une structure spiralée très nette ; et cependant leur structure doit les faire rentrer logiquement dans les Cyanophycées.

On peut juger par ces exemples que la définition des Spirochètes n'est pas aisée à fournir ; d'autant plus que, le nombre des espèces connues ayant augmenté rapidement, le genre primitif d'Ehrenberg devint rapidement un groupe énorme et confus, surtout avec la découverte des espèces parasites ; celles-ci, toutes de petite taille et d'ob-

servation difficile prêtaient largement à l'interprétation personnelle en ce qui regarde leur structure. Aussi, si les coupures génériques ne devaient pas manquer d'être nombreuses, leurs bases devaient par la suite prêter largement à la critique.

Le nom même et la valeur dans la classification du groupe constitué par les Spirochètes variaient avec les auteurs, suivant qu'ils leur accordaient une nature animale ou végétale. Nous verrons plus loin comment peut être envisagée actuellement cette dernière question. Examinons tout d'abord les diverses coupures génériques proposées.

SCHAUDINN, en décrivant le spirochète de la Syphilis, l'avait fait rentrer dans le genre *Spirochæta*. Dès 1905, VUILLEMIN pensa qu'il convenait de séparer ce spirochète parasite des spirochètes libres de l'eau comme *S. plicatilis*, relativement grands et pourvus d'un filament axial. Il proposa pour ce nouveau genre le nom de *Spironema*. Mais là, un conflit de nomenclature survint. Le nom générique de *Spironema* avait déjà été utilisé par KLEBS en 1892 pour des Flagellés, et comme pour SCHAUDINN et avec lui la majorité des auteurs à l'époque, le parasite de la syphilis était incontestablement un protozoaire, le nom donné par VUILLEMIN ne pouvait être utilisé. SCHAUDINN proposa donc le nom générique de *Treponema*. Celui-ci fut adopté ; mais, notons dès maintenant que si, comme c'est l'opinion générale actuellement, on n'admet pas la nature protozoaire des spirochètes, l'objection faite à VUILLEMIN tombe et c'est le nom de *Spironema* qui a incontestablement la priorité. Mais, à la vérité, il n'y aura pas lieu de l'invoquer, et nous verrons par la suite que la question peut être considérée comme actuellement résolue de la façon la plus simple. Cependant ces questions toujours assez fastidieuses de nomenclature furent encore embrouillées : SWELLENGREBEL avait créé en 1907 le genre *Borrelia* pour les spirochètes sanguicoles du type de celui de la fièvre récurrente. Par la

suite HARTMANN et SCHILLING opposèrent à ce nom la priorité de celui de *Spironema* ; et ainsi le genre que VUILLEMIN avait créé pour le spirochète de la syphilis ne s'appliquait pas au type même qu'avait pris son auteur ! Nous ne ferons que nommer les autres noms génériques qui furent proposés, toujours pour le même groupe de spirochètes parasites : *Microspironema*, *Spiroschaudinnia*, *Spirosoma* qui ne furent pas acceptés, n'eurent qu'une existence éphémère et n'ont plus qu'un maigre intérêt historique. NOGUCHI, en 1917, créa encore un genre nouveau, *Leptospira*, pour le spirochète de l'ictère hémorragique qui venait d'être découvert. Puis, l'année suivante, complétant et remaniant une classification de GONDER, il publia une systématique des Spirochètes dans laquelle il admettait six genres. En voici la liste (fig. 1) avec les diagnoses de NOGUCHI :

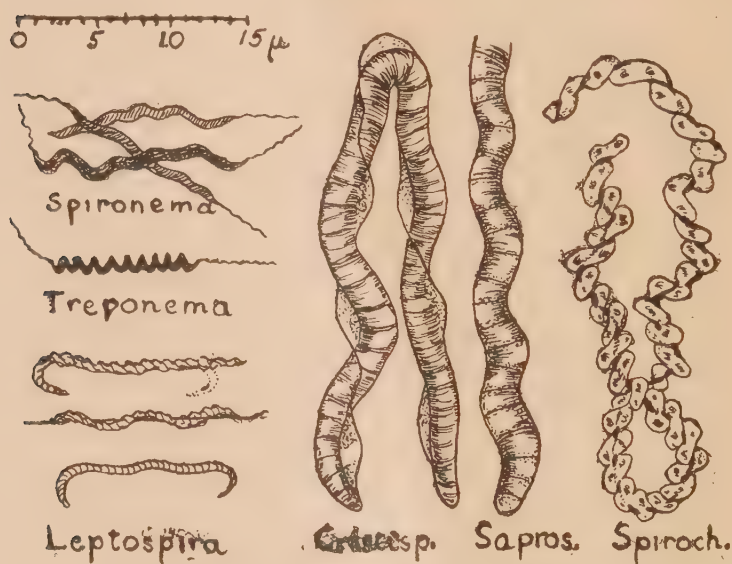


FIG. 1 (d'après NOGUCHI, 1918). — Les caractéristiques morphologiques des genres de Spirochètes qu'admettait cet auteur.

1° *Spirochæta* Ehrenberg 1838 (*sic* ; rectifier : 1834) :
type : *S. plicatilis* Ehr. ; spirales régulières ; axe élasti-

que ; pas de cloisonnement ; pas de crista ; pas de membrane externe ; pas de flagelles terminaux ni de cils. Division transversale ; pas de dissolution dans les sels biliaires ni la saponine.

2° *Cristispira* Gross 1910. Type : *C. balbianii* (Certes). Spirales irrégulières ; pas d'axe ; cloisonnement ; membrane externe ; crista ; pas de flagelles terminaux ni de cils. Division transversale. Pas de dissolution dans les sels biliaires ni la saponine.

3° *Saprospira* Gross 1911. Type : *S. grandis* Gross. Ondulations plutôt que spirales ; pas d'axe ; cloisonnement ; membrane externe ; pas de crista ; pas de flagelles terminaux ni de cils. Division transversale. Pas de dissolution dans les sels biliaires ni la saponine.

4° *Spiro nema* Vuillemin 1905. Type : *S. recurrentis* (Lebert). Spirales larges et irrégulières ; axe probable ; pas de cloisonnement ; membrane externe mince, difficile à mettre en évidence ; pas de crista ; flagelles terminaux ; pas de cils ; division transversale, peut-être aussi division longitudinale. Les sels biliaires le dissolvent complètement ; la saponine immobilise puis dissout à la longue.

5° *Treponema* Schaudinn 1905. Type : *T. pallidum* (Schaudinn). Spirale régulière ; pas d'axe ; pas de cloisonnement ; membrane externe douteuse ; pas de crista ; flagelles terminaux, pas de cils ; division transversale ; peut-être aussi division longitudinale. Facilement dissout par les sels biliaires ; dissout après action prolongée de la saponine.

6° *Leptospira* Noguchi 1917. Type : *L. ictero-hæmorrhagiæ* (Inada et Ido). Spirale très étroitement serrée et régulière ; pas d'axe ; pas de cloisonnement ; pas de membrane externe observée ; pas de crista ; pas de flagelles terminaux ; pas de cils. Division transversale. Facilement dissout par les sels biliaires ; résistant à la saponine.

Tels sont les genres que reconnaissait NOGUCHI. Exami-

nons maintenant la valeur que l'on peut accorder à ces coupures, à la lumière des travaux récents parmi lesquels ceux de M. ZUELZER tiennent une place prépondérante.

Le type initial de tout le groupe c'est *Spirochæta plicatilis* Ehr. Il est donc intéressant de voir de près la structure de cette forme libre, qui va donner par suite celle du genre *Spirochæta*.

Spirochæta plicatilis est un organisme relativement long puisqu'il mesure de 200 à 500 μ de long sur 0,5 à 0,75 μ de large ; ces dimensions permettent déjà une étude assez poussée ; celle-ci a été faite par ZUELZER (1910), avec les résultats suivants : cet organisme est formé par un filament axial élastique autour duquel le cytoplasme s'enroule en spirale ; en section transversale, ce cytoplasme se montre circulaire, avec, tangentiellement, la section du filament axial ; il a donc la forme d'un cylindre contourné en spire ; ses extrémités sont arrondies. Il n'est pas limité par une membrane externe ; il n'y a pas de flagelles ni de cils ; la distance entre deux points correspondants de deux tours de spires successifs est d'environ 2 μ . L'axe n'a pas d'affinité chromatique ; c'est une fibrille anhyste ; il est d'ailleurs doué de flexibilité ; c'est ainsi que, outre les courbures primaires formées par l'enroulement du cytoplasme, se forment des courbures secondaires dues à la flexion de l'axe ; ces courbures sont généralement quelconques mais peuvent parfois affecter une certaine régularité. Dans le plasma du spirochète on ne note pas de cloisonnement ; sauf des grains de volutine disposés assez régulièrement on ne peut rien différencier à l'intérieur. Les deux extrémités sont équivalentes ; il n'y a pas de polarisation, le mouvement de l'être s'effectuant indifféremment en avant ou en arrière ; on peut saisir le mécanisme interne de celui-ci : on observe de brusques courants intracytoplasmiques qui ont pour résultat de changer aussitôt la direction du mouvement ; l'axe quoique souple intervient alors pour con-

server la forme de la spirale plasmatique, pour empêcher la déformation des spires ; il joue donc en quelque sorte le rôle d'un élément squelettique.

La coloration ne met en évidence que la volutine déjà visible sur le vivant grâce à sa réfringence, mais aucune chromatine véritable ni aucune formation pouvant rappeler un noyau. SCHAUDINN (1905, 1907), avait cru observer une membrane ondulante bordée par un filament chromatique auquel il accordait la valeur d'un noyau. Les autres observateurs, ZUELZER entre autres, n'ont pu confirmer cette vue.

La reproduction se fait de manière très simple : un grand spirochète se divise transversalement pour donner deux individus ; quelques fois, il y a plusieurs divisions transversales simultanées donnant ainsi plusieurs individus.

Cette description de *Spirochæta plicatilis*, en majeure partie due aux travaux de ZUELZER nous fournit toutes les caractéristiques véritables du genre *Spirochæta* et par suite une base de comparaison pour les autres genres créés ensuite.

Voyons maintenant le genre *Cristispira* ; il a été créé par Gross en 1910 pour un organisme que CERTES avait décrit en 1882 ; cet auteur l'avait rencontré comme parasite dans la tige cristalline qui existe dans l'estomac de l'huître et l'avait considéré alors comme un trypanosome. Il se présente comme un organisme spiralé très mobile, mesurant de 45 à 100 μ de long sur 1 à 1,5 μ de large. Le cytoplasme cylindroïde s'enroule, mais sans qu'il y ait aucun axe matériel, en quelques (2 à 6) tours de spires lâches ; il y a de nombreuses cloisons transversales et des granulations que DOBELL décrit comme alignées le long de ces cloisons et formées de chromatine ; d'autres auteurs les décrivent plutôt comme éparses dans le cytoplasma et contestent leur valeur nucléaire ; il existe une membrane ex-

terne nette et incontestable, mais ce qu'il y a de plus remarquable dans la morphologie de cet être, c'est l'existence d'une membrane ondulante, la crista, qui s'attache en spirale sur la membrane périphérique. La reproduction se fait par scissiparité.

On connaît actuellement un certain nombre d'espèces dans ce genre, toutes parasites d'animaux marins surtout mollusques, mais aussi étoiles de mer (COLLIER), ascidies (HELLMAN), et même annélides (MESNIL et CAULLERY). Il est à signaler que dans une des espèces, *C. tapetos*, parasite d'une moule, GROSS a observé la fragmentation de l'organisme en grosses granulations qui se comportent ensuite comme autant de spores. COLLIER a confirmé ce fait pour *C. helgolandica*, parasite d'une étoile de mer.

Le genre *Saprospira* présente avec le précédent beaucoup d'analogies. Créé par GROSS en 1911, il rassemble des organismes mesurant de 100 à 120 μ , cylindroïdes avec quelques tours de spire très lâches et rares, sans axe et sans membrane ondulante. Ils ont une membrane extérieure ; leur cytoplasme présente de nombreuses cloisons transversales. Ce sont des organismes marins qui vivent libres sur les fonds de sable. Leur structure est en somme, à part l'absence de la crista, analogue à celle des *Cristispira*, et il n'y a pas de doute que ces deux genres n'aient beaucoup d'affinités.

Mais en ont-ils vraiment avec le genre *Spirochæta* et leur inclusion dans le groupe des Spirochètes peut-il se justifier ? Ces organismes dépourvus d'axe, pourvus par contre d'une membrane apparaissent d'emblée comme fort éloignés. Or, la membrane non seulement est facile à observer de façon non douteuse mais encore elle paraît douée d'une résistance considérable vis-à-vis de divers agents chimiques ; elle n'est pas attaquée par la trypsine après deux à trois jours à 40° ; une solution de potasse ou de soude à 10 0/0, l'acide chlorhydrique concentré même la

laissent intacte et c'est à peine si l'acide sulfurique l'attaque (SWELLENGREBEL, ZUELZER). Elle est soluble dans la potasse à 30 0/0 à chaud et aussi dans l'eau de Javel, ce qui laisse penser qu'elle est peut-être de nature chitinoïde ou cutinique ; sa solubilité partielle dans la liqueur de Schweitzer permet aussi de supposer qu'elle contient une certaine quantité de cellulose. Rien de pareil ne peut s'observer avec *Spirochæta plicatilis*, dont le cytoplasme nu est dépourvu de défense contre les agents chimiques. Autre caractère important : dans le corps des *Cristispira* et des *Saprospira*, on note de nombreuses cloisons transversales ; il est permis alors de se demander si l'on a ainsi affaire à un seul individu. GROSS avait déjà envisagé la possibilité de voir en eux des filaments pluricellulaires ; pour COLLIER cette possibilité doit être regardée comme une certitude.

On voit comme nous sommes loin de notre spirochète typique et on comprend la conclusion à laquelle arrive après ses études M. ZUELZER : les *Cristispira*, comme les *Saprospira* sont tellement éloignés des Spirochètes vrais que rien ne permet de les conserver dans leur voisinage ; leurs ressemblances avec ceux-ci sont extrêmement superficielles et grossières ; leurs affinités véritables vont nettement vers certains Schizophytes.

Restent maintenant à envisager les genres créés pour inclure les petits spirochètes parasites. Voyons quelles ont été les bases systématiques invoquées pour les différencier et évaluons avec ZUELZER le crédit que l'on peut logiquement leur accorder.

En premier lieu était invoqué le mode d'ondulation, lâche chez *Spironema*, serré chez *Treponema*, extrêmement serré chez *Leptospira*. En réalité dans le genre *Spironema* (*sensu* Noguchi), l'aspect de spires irrégulières et lâches ne se rencontre que dans les préparations faites à sec ; vus au fond noir et vivants les spirochètes du type *recurrentis*

montrent au contraire une grande régularité, les spires primaires paraissant fixes comme dans le cas de *S. plicatilis*; aussi bien d'ailleurs, quelle que soit la différence d'aspect entre ce dernier spirochète et celui de la récurrente envisagés sous leurs formes typiques, ZUELZER a pu néanmoins observer toutes les transitions entre elles. Elle a pu également mettre en évidence, par observation sur les formes de culture, l'existence d'un axe élastique chez le parasite de la fièvre récurrente humaine comme chez celui de la spirochétose des volailles. Le mode de division est le même que pour les spirochètes libres de l'eau : simple scissiparité ; la division longitudinale admise à un moment comme possible n'a jamais pu être mise hors de doute. Il résulte de tout cela qu'il n'y a aucune différence de structure suffisamment marquée entre les spirochètes de l'eau et ceux des récurrentes pour justifier leur position dans deux genres différents. Le genre *Spironema* n'a donc pas de raison d'être et les espèces qu'on y a incluses doivent rentrer simplement dans le genre *Spirochæta*.

Mais, il en est de même aussi pour les formes que l'on a classées dans les autres genres. ZUELZER observe que dans l'eau on rencontre des spirochètes qui présentent tous les aspects de transition entre le type *recurrentis* et même le type *plicatilis* et le type *pallida*. Il est donc impossible de justifier le genre *Treponema*.

La même transition insensible s'observe entre les formes classées comme *Treponema* et celles classées comme *Leptospira*. C'est ainsi qu'un spirochète buccal *S. denticola* ressemble beaucoup à *S. pallida*, mais, en mouvement, il ressemble tellement au parasite de l'ictère hémorragique qu'il n'y a pas plus de raison de l'inclure dans le genre *Treponema* que dans le genre *Leptospira* ; au surplus avec une technique spéciale, on peut mettre en évidence chez *L. ictero-hæmorrhagiæ* l'existence d'un axe analogue à celui de *S. plicatilis*.

Il ne faut pas d'ailleurs attacher à l'aspect du spirochète plus de valeur qu'il n'en a ; c'est, en effet, un caractère relatif, dépendant non seulement de l'espèce, mais encore du milieu ; pour une même espèce en effet, le nombre et la taille des tours de spire est essentiellement fonction des conditions d'observation ; pour *S. recurrentis*, par exemple, on note des différences considérables entre les formes sanguicoles et les formes de culture, et cela avec la même technique du fond noir ; si l'on fait varier les techniques, les différences sont encore plus grandes et l'on voit qu'il faut renoncer à chercher là un caractère qui puisse servir de base à une classification.

Les dimensions même de l'organisme sont liées au milieu. Rien n'est plus typique à cet égard que l'exemple de *Spirochæta ictero-hemorrhagiæ*. Dans les cultures en sérum de cobaye cet organisme est un peu plus petit et fin qu'en sérum de lapin ; il est beaucoup plus grand dans les cultures en sérum d'âne. Dans l'organisme humain, il est plus petit que chez le cobaye ; chez le rat et surtout la souris, sa taille s'abaisse encore. Voici les dimensions d'après ZUELZER (1918) :

Souris et rat : 6 à 8 μ ;

Homme : 8 μ ;

Cobaye : 12 à 15 μ ;

Sérum de lapin : 13 à 15 μ ;

Sérum d'âne : 120 à 150 μ .

Ainsi, suivant le milieu, la taille peut varier de plus que de un à vingt ; ces chiffres sont terriblement éloquents ; ils nous montrent combien est relatif le caractère de taille. Celui-ci pourtant est généralement considéré comme d'importance primordiale ; des méthodes de mensuration compliquées ont été proposées (ACHITOUV, DELAMARE et ACHITOUV) ; leur application fastidieuse et délicate n'est pas compensée (nous le voyons par le tableau précédent) par la valeur des résultats.

Mais d'autres caractères encore avaient été invoqués, comme on le voit plus haut, dans la classification de NOGUCHI : l'existence d'un axe, l'existence ou non d'une membrane externe, la présence ou non de flagelles terminaux. Nous venons de voir que ZUELZER a bien mis en évidence l'existence d'un axe dans les spirochètes de la récurrente (*Spironema*) comme dans celui de l'ictère hémorragique (*Leptospira*) ; en ce qui concerne celui de la syphilis, tout en admettant qu'il en possède un également, elle n'a pu le mettre hors de doute, mais CIARLA (1921) prétend l'avoir mis en évidence, grâce à une technique spéciale de fixation chromo-osmique, dans des coupes d'organes hérédosyphilitiques.

En ce qui concerne la membrane externe, rien ne permet maintenant d'admettre son existence, du moins au sens morphologique du mot, car les études de ZUELZER sur *S. plicatilis* lui ont montré une membrane au sens physico-chimique, formée d'une couche externe moléculaire et de nature lipodique. De nombreuses actions chimiques avaient été utilisées pour la recherche de cette membrane, et en particulier le comportement du spirochète vis-à-vis des sels biliaires et de la saponine en solution à 10 0/0 ; cette dernière immobilise tous les spirochètes mais ne produit que pas ou très peu de dissolution ; la résistance à cette dissolution est donc générale quoique variable suivant les espèces, mais on ne saurait y chercher légitimement un caractère générique.

On ne peut non plus tirer argument de la présence ou de l'absence d'un flagelle terminal (un des caractères invoqués pour les genres *Spironema* et *Treponema*) ; il ne s'agit ici en rien de formations comparables aux cils des bactéries et en particulier aux cils polaires des spirilles. Ces flagelles sont des étirements cytoplasmiques qui, après une division, persistent encore un certain temps puis disparaissent. On peut en observer aussi dans les autres genres (*Spi-*

rochæta et *Leptospira*), mais sans doute à cause d'une consistance différente du cytoplasme, ils sont beaucoup moins prononcés et beaucoup plus fugaces. Quant aux cils décrits par certains auteurs, il s'agit certainement d'artefacts dus pour une grande part à la macération de l'organisme.

Nous ne dirons qu'un mot du caractère invoqué par SCHAUDINN, de la présence ou de l'absence d'une membrane ondulante. On sait depuis longtemps déjà que cet auteur s'était abusé en croyant voir dans plusieurs espèces cette membrane ondulante.

Les bases morphologiques utilisées pour la création de ces genres sont donc toutes caduques. Il ne reste plus que les arguments biologiques, encore plus artificiels. HARTMANN et SCHILLING, par exemple, proposaient en 1917, les diagnoses suivantes :

Spironema : parasites d'animaux à sang chaud ; transmis par des arthropodes.

Treponema : parasites des tissus et de la surface du corps.

Leptospira : parasites du sang et des tissus.

L'étude des spirochètes de l'eau faite par ZUELZER réduit ces caractères à rien. Elle a pu observer en effet que tous les types de spirochètes parasites (types *recurrentis*, *pallida*, *ictero-hæmorrhagiæ*) avaient, leur correspondant, des types identiques, mais vivant libres dans l'eau ; de plus, certaines de ces formes libres, sont, comme nous le verrons plus loin, susceptibles de s'adapter au parasitisme.

Tout parle, en définitive, pour que tous ces spirochètes parasites et de petite taille aient la même structure fondamentale que les grands spirochètes libres. Tous doivent donc être inclus dans un seul genre, le genre primitif *Spirochæta* d'EHRENBERG, qui reste ainsi le seul à constituer tout le groupe. Ces conclusions exposées par ZUELZER en 1918 et en 1921, sont si conformes à la logique qu'elles ont été acceptées par la majorité des auteurs (MESNIL, BRUMPT,

SOBERNHEIM et LOEWENTHAL, etc.), et, si certains emploient encore les termes de *Treponema* et de *Leptospira*, c'est encore en vertu d'une longue habitude plutôt que d'une confiance en la validité de ces genres. Cette solution a en outre l'avantage de trancher définitivement la question de la nomenclature qui, comme nous avons pu le voir, était devenue terriblement embrouillée.

Nous pouvons donc considérer les spirochètes comme appartenant au genre *Spirochæta* Ehrenberg 1834, dont nous allons voir maintenant les caractères généraux de structure.

Morphologie.

Les Spirochètes peuvent être considérés comme formés d'une fibrille anhyste autour de laquelle s'enroule le cytoplasme cylindrique ; celui-ci, dépourvu de membrane externe, se termine aux extrémités soit par une pointe plus ou moins effilée, soit complètement émoussé.

Cytologie.

Le cytoplasme montre une structure assez homogène. Dans les grandes espèces comme *S. plicatilis*, nous avons vu qu'on pouvait mettre en évidence des grains de volutine disposés avec une certaine régularité. En tout cas, on n'observe rien que l'on puisse interpréter comme correspondant à une structure nucléaire ; et les granulations ou filaments que certains auteurs avaient autrefois décrits comme composés de chromatine doivent être considérés comme n'ayant pas d'existence réelle.

Les réactions microchimiques montrent qu'en général le cytoplasme est basique et qu'il contient de l'acide nucléinique, soit libre (*S. plicatilis*), soit combiné (*S. recurrentis*). La solubilité très difficile de ce cytoplasme permet de penser à des liaisons lipoprotéidiques. Il n'est pas impossible que les albumines y soient à l'état de gel permanent ;

si, en effet, on coupe transversalement un individu long de *S. plicatilis*, rien ne s'écoule au niveau de section. Cette hypothèse expliquerait aussi la fermeté des spires. Elle n'est d'ailleurs pas en contradiction avec le fait qu'on peut observer des courants cytoplasmiques ; le plasma serait simplement à deux phases (ZUELZER).

La réfringence qui est très variable avec les espèces semble être liée de façon évidente à la teneur en nucléoprotéides, c'est-à-dire en acide nucléinique. Ceux qui, très réfringents peuvent être observés en lumière directe (*S. buccalis*, *S. recurrentis*, etc.), se montrent riches en acide nucléinique ; ceux qui ne sont visibles que sur fond noir (*S. pallida* ; *S. ictero-hæmorrhagiæ*, etc.) sont à albumine basique et pauvres en acide nucléinique, sinon dépourvus de lui (ZUELZER, 1912-1922 ; SCHUMACHER, 1922).

Mouvements.

Trois catégories de mouvement peuvent être mis en évidence chez les spirochètes : rotation ; courbure latérale (flexion) ; translation totale. Les mouvements de rotation s'effectuent autour de l'axe longitudinal ; ils amènent un véritable vissage de l'organisme sur le milieu et servent ainsi surtout aux déplacements en avant et en arrière ; les mouvements de courbure latérale peuvent être d'étendue considérable grâce à la flexibilité des organismes et ils peuvent aboutir à la formation de véritables nœuds ; les mouvements de translation totale (« Ortsbewegung » des auteurs allemands), sont très variables d'intensité avec les espèces ; pour certaines ils sont très restreints, pour d'autres, au contraire, rapides et l'on peut voir l'organisme traverser en peu de temps le champ du microscope.

Au surplus, ces trois ordres de mouvement se combinent à chaque instant et finissent par donner à chacun de ces organismes une allure qui est, jusqu'à un certain point, caractéristique. Mais il ne faut pas perdre de vue qu'elle

est également sous la dépendance du milieu environnant ; nous avons déjà donné plus haut l'exemple, typique à ce sujet, du spirochète de la récurrente.

Multiplication.

Un seul mode de multiplication est connu pour les Spirochètes de façon sûre, c'est la division transversale ; elle aboutit à donner deux, ou parfois en se produisant simultanément en plusieurs points, un plus grand nombre d'individus. Elle se fait par amincissement progressif, comme un tube de verre que l'on étire dans la flamme. On peut suivre facilement le processus chez *S. plicatilis* : quand l'amincissement est devenu suffisamment prononcé, la rupture se fait, laissant de part et d'autre des extrémités pointues mais qui s'arrondissent rapidement. Chez *S. pallida*, *S. recurrentis*, *S. anserina* où le plasma est beaucoup moins fluide, ces filaments d'étirement sont beaucoup plus longs et persistent bien plus longtemps ; ce sont eux qui avaient été pris pour des cils terminaux ; ils sont en réalité bien moins grêles que les cils bactériens, ils n'ont pas de mouvement propre et ne sont pas rectilignes mais spiralés, continuant la courbure générale de l'individu ; on ne les voit d'ailleurs que chez les individus jeunes récemment sortis de division car ils ne tardent pas à se résorber (SCHELLACK) ; on n'en voit généralement qu'à une extrémité, mais quand il y a division multiple ou divisions successives précipitées, on peut en observer à chaque bout.

Le nombre d'individus que donne la division semble dépendre avant tout des conditions extérieures. La plupart des Spirochètes parasites, *S. pallida* entre autres, qui dans les lésions donnent presque toujours une division seulement binaire, peuvent donner facilement en culture des divisions multiples. Dans certaines conditions, le nombre de divisions simultanées peut être grand ; par exemple avec *S. ictero-hæmorrhagix*, dans des milieux peu favorables

(vieilles cultures), on peut observer des figures de division donnant jusqu'à neuf individus ensemble (ZUELZER).

La division, comme on peut l'observer couramment, survient aussi bien chez des individus courts que des individus longs ; croissance et pouvoir de division sont donc deux facteurs indépendants, au moins jusqu'à un certain point. Lorsque, sous des influences biologiques difficiles à déterminer, les divisions se multiplient, elles amènent fatalement une diminution de la taille individuelle ; cela nous montre encore que les mensurations ne donnent pour la distinction des espèces que des caractères à valeur relative.

Aucun autre mode de reproduction n'a été observé avec certitude. On a souvent parlé, à une certaine époque, de division longitudinale et l'on y attachait une grande importance, un tel caractère ayant pour conséquence d'éloigner les Spirochètes des Bactéries et les rapprocher des Protozoaires. Mais les nombreuses figures que l'on a prétendu observer de ce mode de division peuvent être interprétées de toute autre façon ; l'observation directe sur fond noir, méthode la moins susceptible de fournir des artefacts, n'a jamais permis d'assister à une division longitudinale, alors qu'il n'est pas rare de pouvoir ainsi suivre toutes les phases de la division transversale ; ce que l'on peut voir souvent, ce sont deux individus qui, au hasard de leurs mouvements s'accrochent, se vissent l'un sur l'autre, puis se détachent progressivement et partent chacun de leur côté ; cela a une grande valeur explicative : ce sont de telles rencontres qui immobilisées dans les frottis ont été sans le moindre doute le point de départ de cette interprétation qui, quoique erronée a été longtemps admise.

Mode de nutrition.

La nutrition des Spirochètes est purement osmotique. Ils s'assimilent ainsi les substances dissoutes. Ils sont tou-

jours, au moins saprophytes, même ceux qui vivent libres dans l'eau, car ils y sont associés à des bactéries et exigent de l'eau une certaine teneur en matières organiques.

Ceux qui sont parasites vivent dans les humeurs et les sérosités diverses, soit de la surface ou des cavités du corps, soit dans les liquides interstitiels (lymphe, sang) ou même à l'intérieur des cellules.

Mais la plupart d'entre eux ont pu être cultivés en dehors de l'organisme, grâce à des techniques qui d'ailleurs sont généralement assez compliquées. La première réussite en cette voie est due à MÜHLENS qui parvint dès 1906 à cultiver sur milieu solide un spirochète du tartre dentaire, *S. dentium*. Par la suite, d'autres espèces purent être également cultivées grâce à des perfectionnements progressifs de technique tendant à réaliser ce que NOGUCHI a le premier montré être les conditions *sine qua non* de la culture : présence dans le milieu d'albumines animales ; absence d'oxygène ou au moins protection contre lui ; élimination des produits élaborés par les micro-organismes et qui ne tardent pas à rendre le milieu inapte à leur propre existence. NOGUCHI avait, sur ces bases formulé des milieux compliqués. UNGERMANN, depuis, a grandement simplifié les méthodes et sa technique peut s'appliquer à un très grand nombre de spirochètes. Il n'en reste pas moins que pour certaines espèces et tout particulièrement pour *S. pallida*, la réussite est loin d'être constante, et que l'on observe avec ces cultures un certain nombre de faits dont l'explication est encore malaisée ; nous aurons largement l'occasion d'y revenir par la suite.

Pouvoir pathogène. Origine des Spirochètes parasites.

Il est vraisemblable que les Spirochètes parasites tirent leur pouvoir pathogène des toxines qu'ils sont capables de sécréter ; on sait d'ailleurs que leur présence dans un organisme y provoque une réponse humorale souvent utilisée

dans un but diagnostique. Mais d'où dérivent ces Spirochètes virulents ?

M. ZUELZER, nous l'avons déjà vu, a démontré qu'il existait dans l'eau des Spirochètes libres réalisant les mêmes types morphologiques que les parasites. Cela permet de penser à première vue que le type parasite dérive du type libre par adaptation à un nouveau genre de vie. Or, cette hypothèse reçoit un appui solide à la suite d'expériences d'UHLENHUT et ZUELZER où cette adaptation a pu être réalisée expérimentalement.

Ces auteurs isolent de l'eau un spirochète libre morphologiquement indistinguishable de celui de l'ictère hémorragique ; ils le nomment *Spirochæta pseudo-icterogenes*. Ils le cultivent parallèlement à une souche de *S. ictero-hæmorrhagiæ* ; ils constatent que les sérums d'animaux préparés avec une de ces espèces réagissent également sur l'autre ; au début, d'ailleurs, de façon inégale, l'action précipitante du sérum anti-ictère-hémorragique sur le spirochète de l'eau est beaucoup plus forte que l'action de l'autre antisérum sur le spirochète parasite. Mais, par passages successifs sur un milieu dont la teneur en sérum animal est progressivement augmentée, on voit cette différence initiale s'atténuer petit à petit, au point que les deux antisérums deviennent indistinguishables dans leurs propriétés précipitantes ; l'identité arrive à être telle après quelques mois que le sérum préparé avec le spirochète de l'eau se montre complètement protecteur pour le cobaye vis-à-vis du virus de l'ictère hémorragique. Enfin, après une année de repiquages fréquents le spirochète de l'eau, inoculé à des cobayes arrive à produire chez eux une maladie de Weil typique. Ainsi le simple saprophyte du début était devenu un parasite très virulent. (ZUELZER, 1922.)

Par la suite, BAERMANN et ZUELZER, ZUELZER (1928) isolent des eaux de Sumatra un *pseudo-icterogenes* d'emblée pathogène pour le cobaye et l'homme ; BESSEMANS et THIRY

observent dans les eaux de conduites de la ville de Gand un leptospire pathogène pour la souris. SARDJITO confirme les données de ZUELZER par une expérience inverse ; il rend progressivement à la vie saprophytique une souche pathogène de *S. ictero-hæmorrhagiæ* et constate qu'elle perd son pouvoir pathogène.

L'expérience très importante de ZUELZER (1) nous permet de comprendre comment dans la nature les phénomènes peuvent se passer. Le passage par albumine animale se trouve facilement réalisé pour le spirochète de l'eau grâce aux animaux dont le genre de vie multiplie les occasions d'infection ; c'est très vraisemblablement le rat dont l'organisme sert de laboratoire d'accoutumance. L'expérimentation montre que les rats sauvages sont réceptifs *per os* au virus de l'ictère hémorrhagique ; d'autre part on les trouve souvent, sans signes apparents, porteurs de spirochètes.

L'origine du virus de l'ictère hémorrhagique est ainsi mise en lumière ; mais jusqu'à quel point cet exemple est-il valable pour les autres spirochètes ? De nouvelles recherches sur le type de celles que nous venons de rapporter seraient nécessaires avant de conclure, car la documentation à ce sujet est encore très restreinte. Notons seulement qu'on a pu produire chez le cobaye une infection sanguine avec un spirochète de la terre humide (DE GASPARI, 1912) ; un spirochète de l'eau du type récurrent (ZUELZER, 1921). D'autre part F. NEUMANN a observé en 1922 que sur des plaies aseptiques de lapins non spirochétiques, on pouvait noter la présence aux quatrième, cinquième et dixième jour de la blessure de spirochètes des types *refringens*, *buccalis* et *pallida* ; il pense qu'ils proviennent des spirochètes libres vivant dans le sol de la cage, et, les blessures étant localisées dans la région ano-génitale, il incline à voir dans un

(1) VAN THIEL toutefois a contesté récemment les résultats obtenus par M. ZUELZER.

processus analogue l'origine de la spirochétose génitale du lapin.

Position systématique des Spirochètes.

Le genre *Spirochæta*, comme nous l'avons vu, embrasse à lui seul ce groupe dont la valeur systématique a été évaluée de façon différente suivant les auteurs. La nature des spirochètes, plus encore, a longtemps donné lieu à de vastes discussions et même actuellement, il est difficile de la préciser.

Lorsque EHRENBURG découvrit le type du genre, sa nature animale ne fit pas de doute pour lui : « animal e familia vibrioniorum », dit-il, mais il est bon de remarquer qu'on tenait alors comme ayant une nature animale les vibrions dont on admit vite par la suite la nature bactérienne et par suite végétale. Toutefois l'attention ne fut vraiment attirée sur la question qu'après la découverte du micro-organisme de la syphilis. SCHAUDINN, qui croyait avoir observé une membrane ondulante, voyait en lui un protozoaire incontestable dont la parenté avec les trypanosomes était très étroite. Il avait même pour un trypanosome de la chevêche, édifié un cycle évolutif compliqué, admettant pour ce flagellé, outre un stade intraglobulaire, un stade spirochète observable dans le sang ; dans ce cycle fantaisiste, il avait mélangé des formes appartenant à trois parasites différents. Cette erreur pesa longtemps et lourdement sur la question. L'opinion de SCHAUDINN est actuellement absolument insoutenable.

D'autre part, la similitude de forme (toute superficielle d'ailleurs) avec certains organismes végétaux, bactéries spirales, Cyanophycées avait tout de suite incité quelques auteurs à les ranger parmi les Bactéries en une famille spéciale : *Spirochætacea* Fantham 1908 ; *Spironemacea* Gross 1910. Mais, DOBELL en 1911, montra qu'il y avait trop de différences structurales entre spirochètes et bactéries

pour les grouper ensemble et il proposa d'en faire un groupe spécial de Protistes qu'il nomma *Spirochætoidea*.

Contre la nature protozoaire des Spirochètes il est des arguments de poids : l'absence de noyau, l'inexistence désormais certaine de la division longitudinale. Le fait que certains spirochètes sont transmis par des hôtes intermédiaires anthropodes (sp. des récurrentes) et qui a été souvent invoqué en faveur de la nature animale ne saurait avoir de valeur ; le bacille pesteux, en effet, est bien transmis dans des conditions analogues ; il est vrai de dire pourtant que dans le cas des récurrentes, l'adaptation à l'hôte intermédiaire est plus profonde. La possibilité d'existence de phase invisible (sur laquelle nous aurons bientôt à revenir) est plus en faveur d'une nature bactérienne qu'animale, car nous savons maintenant que c'est chez les bactéries un fait courant. L'action des solvants a été aussi invoquée : les spirochètes sont plus ou moins dissous par les solvants des lipoides et par les substances fortement hémolitiques (cobralysine, cobralécithine) ; à ce point de vue ils se comportent comme les cellules animales. Enfin, ils sont dépourvus de membrane externe ce qui permet leur grande souplesse, tandis que les bactéries qui possèdent une cuticule restent rigides ; mais nous avons déjà vu au début, avec le cas des *Spirella*, que ce caractère n'est pas toujours aussi nettement tranché qu'on l'admet généralement et qu'entre spirilles et spirochètes il n'est pas impossible qu'il y ait certaines affinités.

En conclusion, nous pouvons actuellement considérer les Spirochètes comme formant un groupe homogène et très particulier de Protistes dont les affinités sont encore difficiles à préciser entièrement mais en tout cas vont nettement vers les Schizophytes.

CHAPITRE II

FORMES EVOLUTIVES DES SPIROCHETES. — CYCLES

La forme spiralée telle que nous venons de la décrire est-elle la seule que puissent présenter les spirochètes ? Depuis longtemps déjà, on a pensé qu'ils étaient au contraire capables, dans certaines conditions tout au moins, de prendre d'autres aspects, et l'on a décrit de ceux-ci un certain nombre que nous allons examiner.

A l'époque où l'attention fut attirée au point de vue médical sur les Spirochètes, on croyait généralement à leur nature protozoaire ; on pensa donc qu'ils devaient présenter des phénomènes de sexualité et l'on s'efforça par suite de rechercher les formes justifiant l'existence de pareils phénomènes (SCHAUDINN, LÖWENTHAL, GONDER). Mais les affirmations les plus nettes à cet égard furent fournies par KRZYSZTALLOWICZ et SIEDLECKI. Ces auteurs décrivirent, chez le spirochète de la syphilis, des éléments spiralés courts et grêles qu'ils considéraient comme microgamètes et d'autres, un peu plus longs et plus trapus qui étaient des macrogamètes ; ils observaient la copulation de ces deux éléments. Il est à noter d'ailleurs que des phénomènes sexuels étaient décrits également chez *Cristispira balbianii* et chez *Spirochæta recurrentis*. Nous n'insisterons pas sur toutes ces relations qui n'ont plus qu'un intérêt historique. Les formations décrites par KRZYSZTALLOWICZ et SIEDLECKI n'ont pu être retrouvées par les nombreux auteurs qui, après eux en firent la recherche et peuvent être légitime-

ment considérées comme des artefacts. D'autres observations de soi-disant phénomènes sexuels sont en réalité susceptibles d'une autre interprétation beaucoup plus simple : c'est ainsi que LÉVY (1916) observe sur le fond noir, dans le sang des malades atteints de récurrente deux spirochètes, d'ailleurs égaux de taille et semblables d'aspect qui s'entortillent puis se séparent après quelques minutes, et il incline à considérer ce phénomène comme une copulation ; c'est une interprétation inadmissible pour une rencontre fortuite entre deux individus que leur forme et leur mouvement obligent à se visser l'un sur l'autre jusqu'à ce qu'ils se soient mutuellement dégagés, et aussi bien une telle opinion ne fut-elle suivie par personne.

Au reste une constatation permet de comprendre que l'on ait pendant un temps recherché l'existence de formes sexuelles : c'est le polymorphisme marqué de beaucoup de spirochètes. LÆWENTHAL a en effet attiré l'attention sur ce fait que chez beaucoup d'entre eux on observe l'existence simultanée de deux types, l'un petit à spires serrées, l'autre plus épais et à spires plus lâches, et il en donne pour exemple les constatations de ARNHEIM, MARMOREK pour *S. pallida* ; de STERLING-OKUNIEWSKI, d'ARISTOWSKY et BLAGOWENTSCHEFSKY, pour *S. recurrentis* ; de GALLI-VALERIO, de DELAMARE pour *S. bronchialis* ; de CAVALIÉ et MANDOUL pour *S. perforans* ; de DAMON pour un spirochète de termite ; de HOGUE pour *S. eurygyrata*, etc... Mais à vrai dire ces deux types extrêmes sont arbitrairement choisis dans une série continue ; ils prouvent seulement la plasticité de l'espèce ; ils n'apportent rien en faveur de la sexualité chez les spirochètes que toutes les observations impartiales permettent au contraire de considérer comme inexistante.

Une opinion curieuse a encore été soutenue à diverses reprises et sous diverses formes à l'égard des Spirochètes, à savoir que ceux-ci ne seraient qu'une forme transitoire d'un organisme tout à fait différent.

Pour SCHAUDINN, les spirochètes étaient étroitement apparentés aux Trypanosomes et si l'on ne pouvait chez eux retrouver tous les détails de structure caractérisant ces protozoaires, c'était uniquement à cause de leur petite taille. Il donna à sa théorie sa forme définitive dans son mémoire célèbre sur les hémoparasites d'*Athene noctua* ; il y décrivait la transformation des trypanosomes en *Hæmoproteus* intraglobulaires et en spirochètes, suivant un cycle compliqué. On sait maintenant que SCHAUDINN avait affaire à trois parasites différents et indépendants ; son erreur n'a, elle aussi, plus qu'un intérêt historique et il y a seulement lieu de regretter qu'elle ait, par la notoriété de son auteur pesé si longtemps sur nos connaissances.

Une opinion qui n'est pas sans parenté avec la précédente fut d'abord formulée par E.-H. Ross, à la suite d'observations faites avec des colorants vitaux : le spirochète de la syphilis ne serait qu'une forme sexuée (microgamète) d'une Télosporidie du genre *Leucocytozoon* ; cette idée, reprise ensuite par JENNINGS, MOOLGAVKAR, ELLIS et surtout MAC DONAGH est actuellement insoutenable du seul fait des cultures. Notons seulement pour mémoire les observations de CROPPER qui aurait vu, chez des vers de terre, des spirochètes provenir de corps analogues à des corps de Kurloff.

L'association fréquente de certains spirochètes avec des bactéries, et en particulier avec des bacilles fusiformes a également fait émettre l'hypothèse qu'il s'agissait là de deux formes différentes d'un même organisme. BEITZKE décrit des formes de transition entre bacille et spirochètes ; d'après TUNNICLIFF, VESZPRÉMY en culture, les bacilles donneraient naissance à des spirochètes ; SHAMINE fait des observations analogues. SANARELLI étudiant des spirochètes intestinaux du cobaye constate qu'ils sont très polymorphes et que certains présentent un aspect très voisin du bacille fusiforme et que, en culture, ceux-ci reprennent

l'aspect spirochétien, quoique certaines souches puissent conserver définitivement la nouvelle forme. A vrai dire, toutes ces observations appellent des critiques. TUNNICLIFF a vu dans une culture pure de bacille fusiforme apparaître des spirochètes, mais en procédant de même LARSON et BARRON constatent que les formes spiralées que l'on observe ne se révèlent pas à un examen approfondi pour des spirochètes vrais ; OZAKI voit dans des cultures d'un spirochète buccal survenir des formes ayant l'aspect extérieur de bacilles fusiformes, mais l'étude attentive lui montre que cette ressemblance n'est que tout à fait superficielle. MÜHLENS enfin, qui a fait en série des cultures pures de spirochètes, insiste sur le fait qu'il n'a jamais vu y apparaître des formes bacillaires ni même des aspects de transition. Au surplus, il est bon de noter que sous le terme de « bacille fusiforme », on englobe plusieurs espèces bactériennes plus ou moins bien définies et sans doute aussi d'autres organismes non bactériens (1).

Beaucoup plus intéressantes sont des formes dont la réalité est incontestable tant les observations en sont nombreuses, mais sur la signification desquelles les avis sont extrêmement partagés. Ces aspects qui constituent ce que l'on appelle parfois les formes « atypiques » ont été décrits de diverses façons.

Chez presque tous les spirochètes, on a rencontré des individus enroulés sur eux-mêmes, formant ainsi des figures diverses, depuis une simple boucle terminale, ou un anneau jusqu'à un peloton serré au point de prendre l'aspect d'une boule. Ces formes d'enroulement (Einrollungsformen des auteurs allemands) ont été d'ailleurs rencontrées aussi chez les organismes spiralés non spirochètiens comme *Cris-*

(1) Voir à ce sujet l'article critique de KNORR (1922).

tispira balbianii (PERRIN), *Spirella regaudi* (DUBOSCQ et LEBAILLY), *Cristispirella caviæ* (HOLLANDE). Chez les spirochètes vrais de telles formes s'observent souvent et ont donné lieu à des interprétations diverses. Pour SCHAUDINN, ce sont des « formes de repos » (Ruheformen) qui permettent à l'infection de passer par un stade de latence pour pouvoir reparaitre plus tard sous la forme habituelle ; PROWAZECK, MAYER y ont vu aussi des formes quiescentes ; VAN DEM BORNE, par contre, les interprète comme des formes jeunes. LEVADITI et avec lui de nombreux auteurs préfèrent y voir des formes de dégénérescence. Ces aspects ont été surtout étudiés pour le spirochète de la syphilis, et nous aurons l'occasion par la suite de les revoir plus en détail ; mais ils ont souvent aussi été rencontrés dans les spirochètes de la récurrente et ont donné lieu aux mêmes divergences d'interprétation ; tandis que ARISTOWSKY et HÆLTZER constatent qu'elles sont particulièrement fréquentes dans les vieilles cultures et penchent ainsi à les considérer comme des formes dégénérées, HENNING les observe chez la souris infectée, dans les capillaires viscéraux et voient en elles des formes de souffrance ; MARZINOWSKY, par contre, estime que ce sont des formes de résistance ayant la même valeur fonctionnelle que des kystes et que ce sont elles qui permettent les récurrences fébriles. Les avis sont donc, on le voit, partagés, mais il est permis de dire que la grande majorité des auteurs voit en ces formes des aspects de dégénérescence.

Il en est de même pour des spirochètes épais et courts, à spires aplaties que KRZISZTALLOWICZ et SIEDLECKI avaient décrits et interprétés comme des formes de « dépression ».

Plus intéressantes sont les formes où l'on voit le spirochète prendre un aspect granuleux. Déjà des observateurs anciens, ZOPF, WARMING, etc., avaient décrit chez des spirochètes libres la fragmentation en granules coccoïdes ; dans le sang des malades atteints de récurrente on avait noté la

présence de granules (BLIESENER, KANNENBERG). GROSS, en 1913, suivit dans ses détails la fragmentation en granules de *Saprospira* et de *Cristispira tapetos* ; les granules ainsi formés se comportaient comme des spores et donnaient naissance à de nouveaux organismes ; quoique HOLLANDE n'ait pu revoir cette fragmentation, COLLIER a pu, sur une espèce différente, *Cristispira helgolandica* confirmer les assertions de GROSS. Mais il est bon de rappeler ici que nous ne pouvons plus maintenant considérer les *Saprospira* et les *Cristispira* comme des spirochètes, et bien que les observations soient singulièrement plus faciles à faire sur ces organismes relativement gros, les résultats qu'elles donnent ne peuvent être légitimement étendus aux petits spirochètes.

Chez ceux-ci toutefois, la formation de granules n'est pas douteuse encore que leur interprétation soit là aussi discordante. Les formations granuleuses se présentent sous des aspects différents : tantôt ce sont des sortes de boules qui se forment à une extrémité du spirochète ou sur sa longueur, formant ainsi comme une grosse nodosité ; parfois ces boules sont accolées latéralement au filament ou encore sont complètement isolées ; tantôt enfin, c'est la masse entière du spirochète qui semble se résoudre en fines granulations, s'éparpiller en somme en poussière. Il est à peu près certain d'ailleurs que toutes ces formations n'ont pas la même valeur ni la même signification. Quoiqu'il en soit, en ce qui concerne cette dernière, on rencontre ici aussi les deux partis différents : pour les uns, ce sont des formes de résistance permettant au virus une vie latente en attendant des circonstances plus favorables ; pour d'autres, ce sont de simples aspects traduisant la dégénérescence et la mort du spirochète. Nous devons d'ailleurs à la vérité d'ajouter que certains auteurs ont successivement soutenu les deux opinions adverses. Encore que l'on ait observé les formations granuleuses dans presque toutes les espèces connues

de Spirochètes, elles ont été surtout étudiées chez *Spirochæta pallida* (nous les verrons par la suite en détail) et chez les spirochètes des récurrentes. C'est surtout à propos de ces derniers que les granules ont pris une importance considérable et que l'on a multiplié leur recherche, aboutissant ainsi à la notion importante de l'existence d'un cycle évolutif. Ce sont les faits observés chez les spirochètes des récurrentes que l'on a voulu par la suite étendre aux autres et en particulier à celui de la syphilis ; aussi est-il bon de passer en revue les faits acquis à ce sujet.

Les spirochètes des récurrentes — et cela les place dans une situation un peu différente des autres — possèdent des hôtes intermédiaires : insectes (pou) ou acariens (tiques des genres *Ornithodoros* ou *Argas*). On fut donc tout naturellement amené à rechercher les transformations qu'ils peuvent subir à l'intérieur de ces arthropodes.

La première démonstration du rôle de l'hôte intermédiaire fut faite en 1905 par DUTTON et TODD pour la tique *Ornithodoros moubata* et le spirochète *S. duttoni*, agent de la Tick-Fever africaine. Observant le sort du spirochète chez l'acarien, LEISHMAN (1907, 1910) en donne la description suivante : peu après que les spirochètes contenus dans le sang ingéré arrivent dans l'estomac de la tique, ils perdent leur mobilité et progressivement aussi leur aspect ; ils se transforment en un grand nombre de petits corps granuleux coccoïdes ou de petits bâtonnets courts souvent recourbés, en tout cas très chromatiques. Ces granulations gagnent les cellules épithéliales des tubes de Malpighi et par là les cellules ovariennes. Il semble qu'il y ait une multiplication de ces granules (granules de Leishman). Sous diverses influences, dont celle de la température paraît prépondérante, des spirochètes apparaissent de nouveau dans la tique, dans les tissus ou le liquide coelomique vers le dixième jour après le repas infectant ; ces spirochètes peuvent ainsi surgir brusquement parfois en très grandes

abondance ; ils ne sont pas identiques à ceux que l'on rencontre dans le sang des malades : ils sont plus petits, plus fins, plus difficiles à colorer et d'une mobilité extrême, ce sont les spirochètes métacycliques infectants. FANTHAM (1911) confirma dans leurs grandes lignes les faits rapportés par LEISHMAN et retrouva les granulations même dans les œufs déjà pondus.

BALFOUR (1907-1913), étudiant le développement du spirochète des volailles, *S. anserina* chez la tique *Argas persicus* fit des observations se rapprochant beaucoup de celles de LEISHMAN ; il vit les spirochètes se réduire en granules et constata la présence en grande quantité de granulations dans les tissus de la tique, même quand celle-ci ne se montrait pas infectieuse. HINDLE, développant les constatations de BALFOUR, donna en 1912, un cycle évolutif complet de *S. anserina* : la tique inocule à la poule des granulations qui se transforment peu à peu en spirochètes ; ceux-ci se multiplient ensuite de la manière habituelle ; ils peuvent aussi se résoudre en granules qui pourront donner de nouveau des spirochètes. Ces spirochètes sanguicoles, quand la tique les ingère, vont envahir les cellules de l'acarien, en particulier celles des tubes de Malpighi, et, dans ces cellules comme dans la lumière des tubes, ils se résolvent en granules et se multiplient sous cette forme ; sous cette forme aussi, ils peuvent envahir les cellules de l'ovaire et infecter la descendance. HINDLE a trouvé que si l'on maintient à 28° des tiques que l'on a mises à piquer sur des poules infectieuses, les spirochètes disparaissent rapidement et sont remplacés par les granulations coccoïdes ; si on place alors ces tiques à 37°, des spirochètes apparaissent peu après dans le liquide coelomique puis dans tous les organes. Les constatations de HINDLE pour *Spirochæta anserina* sont donc tout à fait superposables à celles de LEISHMAN pour *S. duttoni*.

Cependant l'interprétation donnée par LEISHMAN du

rôle de ces granulations fut loin d'être admise généralement. MARCHOUX et COUVY firent remarquer que chez la plupart des acariens on rencontrait en l'absence de toute infection par spirochète des granulations nombreuses dans les tubes de Malpighi ; WITTROCK, de même, nia toute relation entre les granules et les organismes spiralés ; WOLBACH soutint également l'opinion de MARCHOUX et COUVY. BÉTANCÈS (1918) voit dans les granulations de LEISHMAN des éléments normaux de l'acarien, de nature sécrétoire.

FANTHAM (1914), objecta par contre aux auteurs précédents que l'on pouvait dans les organes de la tique rencontrer diverses sortes de granulations, dont une seulement, ayant d'après lui une affinité spéciale pour le violet de gentiane, correspond effectivement aux formes évolutives du spirochète et il maintint entièrement la théorie granulaire, ainsi que HINDLE, et TODD (1919). LEISHMAN, conservant son point de vue, précisa et élargit, de 1918 à 1921, sa théorie : pour lui on ne trouve les véritables granulations qu'il a décrites que chez les tiques infectées ; celles que l'on rencontre chez des acariens quelconques ne leur sont pas comparables ; en faisant des observations prolongées au fond noir, on peut assister à la transformation des granules en petits spirochètes très actifs ; c'est surtout l'élévation de température (28°-30°) qui détermine cette transformation ; autrement les granulations peuvent persister pendant des mois dans les tissus de la tique.

Il est encore difficile actuellement d'arriver à une conclusion définitive en ce qui concerne les granulations de LEISHMAN. Pour cet auteur, ces formations sont un stade obligé de l'évolution du spirochète ; placées entre la grande forme spiralée du sang et la petite forme métacyclique, elles pourraient exister dans l'hôte intermédiaire à l'exclusion de la forme spirochétique vraie ; c'est cela justement qu'il est difficile de prouver ; pour WITTROCK (1913) au contraire, il y a toujours des spirochètes présents et qui se

multiplient suivant leur méthode ordinaire, mais lentement tant que la température est basse ; là où LEISHMAN voit par réchauffement l'éclosion des granules, il n'y aurait qu'une activation du processus normal. KLEINE et ECKARD, GONDER sont du même avis ; les premiers auteurs ont montré qu'une tique qui se montre infectieuse contient toujours des spirochètes dont une recherche patiente permet de constater la présence ; ils ne voient pas la nécessité d'admettre un cycle évolutif comme LEISHMAN ou HINDLE.

L'étude de ce qui se passe pour le spirochète de la récurrente cosmopolite chez le pou n'ajoute guère de lumière à la question des formes granuleuses. Les spirochètes absorbés avec le sang par l'insecte disparaissent après quelques heures de l'estomac où on ne les retrouve plus au bout de vingt-quatre heures ; on ne note plus ensuite dans le corps du pou aucune forme visible jusqu'au sixième jour où de petits spirochètes métacycliques apparaissent soudainement en très grand nombre dans la cavité générale de l'insecte ; ces petits spirochètes accroissent ensuite rapidement leur taille et après quelques jours sont semblables aux spirochètes sanguicoles. Les poux ne sont d'ailleurs pas virulents (par injection du corps entier broyé) avant le sixième jour qui suit le repas infectant. NICOLLE et ses collaborateurs qui ont décrit les phénomènes que nous venons de relater, admettent par suite qu'il y a chez le pou une évolution avec phase invisible. CHAPCHEFF (1925), reprenant les expérimentations de NICOLLE arrive aux mêmes résultats : aussitôt après le repas infectant les spirochètes contenus dans l'estomac du pou commencent à prendre l'aspect granuleux et à perdre leur colorabilité ; en quelques heures ils disparaissent complètement du tube digestif ; ils font leur réapparition du onzième au vingtième jour dans le cœlome. Il semble donc bien prouvé qu'il y ait dans l'évolution de *Spirochæta recurrentis* chez l'hôte intermédiaire une phase granuleuse très courte suivie d'une

phase entièrement infravisible d'une dizaine de jours de durée.

Chez l'homme et les autres vertébrés sensibles, l'infection par ces spirochètes a le plus souvent une allure cyclique, des phases fébriles avec présences de parasites dans le sang, étant séparées par des intervalles apyrétiques réguliers avec sang stérile, du moins en apparence ; cette évolution des phénomènes morbides est, on le conçoit, éminemment favorable à l'hypothèse d'une évolution cyclique concomitante du parasite. Aussi, au début du moins des recherches sur ces affections, y eut-il une tendance générale à admettre des formes de résistance et à prendre pour telles les granulations plus ou moins nombreuses que l'on pouvait observer dans le sang des malades ; mais la recherche plus serrée démontra vite que dans les intervalles apyrétiques, l'absence des spirochètes dans le sang n'était qu'apparente et qu'avec un peu de patience, on pouvait toujours en mettre quelques individus en évidence ; ils sont infiniment plus rares qu'en période fébrile, mais en fait ils ne disparaissent jamais complètement ; lorsque les conditions sérologiques leur deviennent moins défavorables, ils se multiplient à nouveau ; la rechute s'explique ainsi très simplement sans qu'il y ait besoin d'invoquer un cycle évolutif comportant une phase granuleuse ou une phase invisible.

Au surplus, les spirochètes des récurrentes ne sont pas comme on l'admit longtemps des parasites purement sanguicoles. Ils sont capables de pénétrer dans les parenchymes et en particulier dans le cerveau et les centres nerveux et la façon dont ils s'y comportent est pour nous du plus haut intérêt. BUSCHKE et KROO (1922) montrèrent que chez la souris, déjà 20 heures après l'infection on en rencontre dans le cerveau ; mais le fait le plus curieux est que cette infection cérébrale est persistante et qu'elle dure beaucoup plus longtemps que l'infection sanguine : des mois après

que les spirochètes ont disparu du sang périphérique de la souris et que ce sang inoculé à d'autres animaux ne produit plus d'infection, le cerveau est virulent et si on l'émulsionne et l'inocule à une souris neuve, on produit chez celle-ci une spirochètose typique. KRITSCHESKY confirma ces faits et montra que l'aptitude du virus à se fixer sur le cerveau était variable avec les souches spirochètiennes. LEVADITI et ANDERSON firent des constatations analogues ; en centrifugeant l'émulsion de cervelle, ils virent que le virus est localisé dans le dépôt de centrifugation et que le liquide surnageant n'est pas infectant.

Mais le virus cérébral est-il sous sa forme ordinaire de spirochète ? BUSCHKE et KROO le pensent et que le spirochète venu par les capillaires pénètre dans le cerveau à travers la paroi vasculaire ; ils mettent d'ailleurs en évidence les spirochètes par la méthode des imprégnations argentiques. JAHNEL (1926) met également en évidence de la même façon des spirochètes dans le cerveau d'un paralytique général à qui on avait inoculé la fièvre récurrente dans un but thérapeutique. Mais pour LEVADITI et ANDERSON, dans l'infection cérébrale, le virus ne revêt la forme spirochètienne qu'au début et l'émulsion infectante avec laquelle ils expérimentent ne révèle pas à l'examen de spirochètes ; ils en concluent que dans le cerveau, le parasite présente un cycle évolutif avec une phase invisible et d'ailleurs non filtrable. Développant plus tard (1929) leurs recherches, ils greffent le cerveau sous la peau abdominale d'une souris neuve ; au niveau du greffon n'apparaissent aucunes formes spirochètiennes quoique le virus soit présent dans le sang et la rate dès le troisième jour et que l'examen direct y révèle des spirochètes après quatre à sept jours ; l'inoculation intrapéritonéale à la souris neuve d'émulsion cérébrale, provoque un exsudat local qui se montre stérile après vingt-quatre heures, mais infectant dès le deuxième jour, sans qu'on puisse y mettre en évidence de spirochètes ;

ceux-ci apparaissent d'ailleurs plus tardivement dans le péritoine (cinquième jour) que dans le sang (quatrième jour). Le virus est facilement absorbé par des filtres à pores relativement perméables (15 à 21 μ) et il ne traverse que si les pores sont énormes (25 à 30 μ). Ils concluent de tout cela que le virus a pénétré sous une forme invisible dont les éléments abandonnent rapidement le point d'inoculation pour envahir la circulation générale, et que, dans le sang ils terminent leur cycle évolutif en prenant la forme spirochétienne ; dans l'encéphale les éléments de la phase invisible paraissent rattachés aux éléments cellulaires.

Tels sont les résultats obtenus avec *Spirochæta duttoni* par LEVADITI et ANDERSON et auxquels ils attachent une grande importance par l'extension qui peut en être faite au spirochète de la syphilis. Mais si intéressants soient-ils, peuvent-ils être considérés comme définitifs ? Seul l'avenir le montrera ; en tout cas, dès maintenant ils appellent certaines critiques d'ordre général que nous retrouverons par la suite.

Très voisine des spirochètes des récurrentes est l'espèce qui produit des infections aviaires, *Spirochæta anserina*. Dans le sang de la poule, BALFOUR (1907) avait cru observer une phase évolutive particulière, représentée par des granulations chromatiques plus ou moins grosses se présentant à l'intérieur des globules rouges ; ces granulations, d'après BALFOUR accroissaient leur taille et, comme par un processus de schizogonie se divisaient en un certain nombre d'autres granules plus petits ; bien que BALFOUR vît là un organisme faisant partie du cycle évolutif des spirochètes il ne put saisir aucune phase intermédiaire correspondant à la transformation des spirochètes en granules ou réciproquement. D'autre part, certains faits étaient peu en faveur d'une relation entre les corps coccoïdes et les formes spiralées ; par exemple le fait que leur présence simultanée ne s'observait que dans les volailles de certaines régions ;

que, dans la grande majorité des cas, on ne rencontrait pas de granules dans des spirochètoses aviaires typiques, que par contre on pouvait rencontrer parfois ces corps endoglobulaires en l'absence de toute spirochètose. Aussi, dès 1912, HINDLE pensait-il qu'il s'agissait, avec ces corpuscules de BALFOUR d'un parasite différent du spirochète, mais qui se multipliait à la faveur de la maladie. Ces corps intranucléaires restèrent longtemps de nature énigmatique et ce n'est que récemment que CARPANO a montré qu'il s'agissait d'organismes très voisins des Piroplasmes pour lesquels il a créé le genre *Ægyptianella*.

Mais les recherches de cycle évolutif du spirochète aviaire ont donné lieu dans les dernières années à de fort intéressantes recherches de MARCHOUX et CHORINE (1932-1934). Ces auteurs remarquèrent que des poules mises en contact avec des *Argas* infectieux présentaient dès le lendemain une forte élévation thermique, alors que les spirochètes n'apparaissaient dans le sang que plusieurs jours après ; ils saignèrent donc des poules douze heures après la piqûre par les acariens et inoculèrent le sang à des poules neuves ; celles-ci montrèrent par la suite une élévation thermique et des spirochètes ; ils cherchèrent à déterminer dans quelle partie du sang se trouvait le virus : le plasma se montra infectant, avec apparition de spirochètes au sixième jour ; le plasma filtré sur bougie L2 ne donna ni infection, ni immunité ; les globules lavés ne déterminèrent non plus ni infection ni immunisation ; il y a donc dans le plasma sanguin des éléments virulents invisibles qui précèdent l'apparition des formes spiralées. Ces éléments invisibles sont cultivables : MARCHOUX et CHORINE avaient, en effet,ensemencé sur un milieu spécial pour spirochètes le sang pris aux poules douze heures après piqûre par *Argas* ; ils n'avaient pas vu de spirochètes apparaître dans les cultures et les tenaient pour négatives, mais en les inoculant à des poules neuves, elles se montrèrent virulentes ; on

peut faire le repiquage en série de ces éléments invisibles, mais pendant un temps assez court, car au troisième ou quatrième repiquage les spirochètes apparaissent. La transformation est brusque et on n'observe pas de formes de passage. Ces éléments invisibles ne filtrent pas quand ils sont dans le sérum ou le plasma des poules, mais en cultures ils passent à travers les filtres de porcelaine ou de silice. Cependant, d'après les auteurs, dès l'apparition des spirochètes, le virus ne filtrerait plus.

Ces études ne peuvent être encore considérées comme achevées ; mais dès maintenant elles ont fourni sur les possibilités d'existence d'un cycle évolutif chez *Spirochæta anserina* quelques précisions intéressantes qui, ainsi qu'on peut le remarquer ne coïncident pas exactement avec les résultats obtenus chez *S. recurrentis* et *S. duttoni*.

En ce qui concerne d'ailleurs l'aptitude des spirochètes, sous forme spiralée ou autre, à traverser les filtres, les résultats proclamés par les divers expérimentateurs sont assez discordants. Pourtant les recherches à ce sujet ont été multipliées, dans l'espoir, qui est en réalité extrêmement discutable qu'elles pourraient jeter quelque lumière sur la question du cycle évolutif.

Dès 1906, NOVY et KNAPP avaient cru mettre en évidence l'existence d'un stade invisible du spirochète de la récurrente en montrant que l'on pouvait infecter des rats blancs avec le filtrat de sang citraté contenant des spirochètes, passé par un Berkefeld, sous 25 kilos de pression. TODD et WOLBACH réussirent de même (avec *Spirochæta duttoni*). NICOLLE et BLANC obtinrent des résultats analogues et pensèrent même que les formes invisibles qui traversaient étaient plus virulentes que les formes spirochéliennes. Mais TODD (1920) reprenant ses expériences précédentes, obtint, en effet à nouveau des filtrats virulents mais dans lesquels il décela 7 fois sur 9 des spirochètes ; si donc, en ce cas

au moins, la filtrabilité n'est pas douteuse (1), elle ne prouve pas pour autant l'existence d'une phase invisible.

KERMORGANT avec un spirochète qu'il tenait pour l'agent pathogène des oreillons, voyait la forme spiralée se résoudre en granules qui pouvaient passer à travers des bougies Chamberland L2 et L3, et reprendre ensuite la forme spirochétienne. Mais pour des spirochètes d'autres espèces la traversée du filtre se fait bien sous la forme spirochétienne ; par exemple pour un spirochète du porc, *Spirochaeta hyos*, d'après KING et HOFFMANN ; pour des spirochètes libres des eaux *S. elusa* et *S. biflexa* (2), d'après WOLBACH et BINGER ; HINDLE et ELFORD.

Le spirochète de l'ictère hémorragique donne des résultats confus. HÜBENER et REITER, INADA et IDO eurent des infections de cobayes par inoculation d'une émulsion de foie filtrée sur des Berkefeld V, N et W ; DIETRICH obtint des résultats positifs avec des bougies Seitz, mais négatifs avec des bougies Berkefeld ou Chamberland. BUCHANAN (1927) n'obtint, lui, que des résultats douteux. WALCH et WALCH et SORGDRAGER n'observèrent la filtration qu'une fois sur neuf expériences. UHLENHUT et FROMME, UHLENHUT et ZUELZER, BIANCHI, UNGERMANN et JAENISCH n'obtinrent que des résultats négatifs. Pour KABESHIMA, ZUELZER le filtrat est stérile avec les filtres qui ne laissent pas passer le *B. prodigiosus* ; s'il ne l'est pas, c'est que le filtre n'était pas à l'épreuve ; il peut cependant arriver de temps à autre qu'un organisme passe ; il le fait alors sous sa forme spirochétienne observable (WALCH) et non sous une forme granuleuse infravisible hypothétique.

(1) LEVADITI et ANDERSON ; LEVADITI, ANDERSON, SELBIE et SCHOEN n'obtinrent pas de filtration avec le virus intracérébral de la récurrente.

(2) Cette dernière espèce n'est autre que la forme saprophytique du *S. ictero hæmorrhagide*, d'après ZUELZER.

Il en est de même pour le spirochète des eaux, *S. pseudo-icteroides*, peut-être identique au précédent ; un certain nombre d'auteurs ont obtenu sa filtration (WOLBACH et BINGER, VON HANGERER, HINDLE, VINZENT, VAN THIEL, BAUER, DIMITROFF, TIMMERMANN, MOCHTAR) ; d'autres par contre ont échoué (UHLENHUT et FROMME, ZUELZER, ETCHEGOIN). Les résultats d'ailleurs semblent liés uniquement au filtre et à la technique employée. D'après SHIOZAWA (1927), les spirochètes de l'eau passent dans un tiers des cas environ à travers les filtres Berkefed, plus rarement à travers les Chamberland L1 et pas à travers L2 ni L3. Le même type de filtre peut d'ailleurs se comporter différemment dans des expériences diverses. Il semble bien que ce qui traverse ce sont les spirochètes les plus mobiles et ces constatations ne sauraient être considérées comme apportant un appui à l'hypothèse d'une phase granuleuse.

En ce qui concerne le spirochète de la syphilis, nous verrons plus loin que, à l'exception de quelques-uns douteux, les résultats des expérimentations sont défavorables à la filtrabilité. Pour celui, très voisin du pian, les tentatives sont restées négatives (BAERMANN).

Par tout ce qui précède, on voit que les expériences de filtration des spirochètes ont donné des résultats assez peu homogènes et qui ne sont pas de nature à jeter quelque clarté sur l'existence d'une phase infravisible de ces protistes. Il fallait bien un peu s'y attendre ; il n'y a pas en effet corrélation inévitable entre invisibilité et filtrabilité ; des virus incontestablement infravisibles n'ont que très peu ou pas du tout de tendance à traverser les filtres ; on conçoit d'autre part que les spirochètes, organismes minces, flexibles, très mobiles aient une aptitude à s'insinuer dans les pores que ne sauraient avoir des bactéries ordinaires, même d'un moindre diamètre. Tant il est vrai qu'en matière de filtration, la taille du micro-organisme n'est en réalité qu'un des si nombreux facteurs qui interviennent.

Les expériences de filtration de spirochètes faites avec les filtres perfectionnés que donne la technique actuelle et dont on connaît les dimensions des pores (voir à ce sujet le travail tout récent de HINDLE et ELFORD) n'apportent pas d'objection au passage de l'organisme sous forme spiralée et ne prouvent pas la nécessité d'existence d'une phase ultra-microscopique.

CHAPITRE III

MORPHOLOGIE DE « SPIROCHÆTA PALLIDA »

Pour rechercher le *Spirochæta pallida* et mettre en évidence les détails de sa structure, on a imaginé un nombre considérable de méthodes, de valeur d'ailleurs fort inégale mais basées sur plusieurs principes différents ce qui permet de varier les techniques suivant les circonstances où se fait la recherche du micro-organisme.

A ce dernier point de vue, en effet, deux grands cas peuvent se présenter : on cherche le spirochète dans un liquide, humeur ou sérosité normale ou pathologique, ou bien à l'intérieur d'un tissu ; la technique sera alors très différente (1).

I. — Recherche dans les sérosités

Le procédé le plus simple consiste à recueillir une goutte de la sérosité au moyen d'une pipette stérile et à la déposer sous une lamelle et l'observer suivant le procédé de la « goutte pendante ». Mieux encore, on placera la goutte sur une lame, on recouvrira d'une lamelle, on lutera

(1) Il ne saurait être question d'entrer ici dans le détail de ces techniques. Nous nous bornerons à indiquer les principales, en renvoyant aux indications fournies par leurs auteurs. Pour le reste, consulter les traités spéciaux de microspie.

avec soin après avoir chassé toute bulle d'air ; s'il y a lieu, on pourra allonger la sérosité avec de l'eau physiologique ou du sérum, de préférence inactivé.

Une telle préparation, observée au microscope de la manière habituelle, c'est-à-dire en éclairage direct, ne permet pas, même en diaphragmant, de mettre en évidence le spirochète de la syphilis ; celui-ci en effet est très peu réfringent et ne se détache pas alors sur le fond clair ; mais il devient facilement visible si on l'éclaire latéralement ; cet éclairage latéral est réalisé par de nombreux dispositifs construits par les firmes de microscopie et souvent connus sous le terme d'ailleurs impropre d'ultramicroscopes ; ils réalisent une marche oblique des rayons lumineux qui laissent le champ microscopique entièrement obscur mais viennent frapper les organismes en suspension dans la préparation ; le spirochète apparaît alors en blanc très brillant se détachant sur un fond noir ; on peut ainsi l'observer en pleine vitalité et étudier tous ses mouvements.

Dans les dernières années, certains constructeurs ont réalisé des dispositifs de condensateurs qui permettent de passer instantanément de l'éclairage direct à l'éclairage à fond noir ; on peut ainsi, ce qui n'était pas possible auparavant, examiner à chaque instant la même préparation sous les deux aspects. Cela permet la technique préconisée par E. HOFFMAN sous le nom de « Leuchtbildmethode » qui consiste dans l'observation au fond noir de préparations déjà fixées et colorées par un procédé quelconque ; il utilise pour cela un éclairage spécial qui fait apparaître les spirochètes en gris verdâtre sur le fond noir.

On a cherché à faciliter la visibilité directe du *S. pallida* ainsi examiné à frais, en le colorant vitalement. On a, pour cela utilisé des colorants basiques, comme le bleu de méthylène (MANDELBAUM, WOLFF), ou acides : éosine (ANSCHÜTZ), bleu de Chine (OELZE, VIGNE et PRINGAULT), violet de méthyle injecté dans la lésion (MEIROWSKY). Outre que

ces colorants dits « vitaux » altèrent rapidement les micro-organismes, les faibles résultats qu'ils donnent ne permettent pas de se passer du fond noir et ne leur confèrent aucune valeur pratique.

Si l'on veut, avec les sérosités obtenir des préparations durables, il est tout d'abord une méthode qui réalise par un autre procédé l'obscurité du fond que donnent les condensateurs spéciaux ; c'est celle des frottis « négatifs », où le spirochète n'est pas coloré, mais va apparaître en négatif sur un fond teinté en sombre. Il suffit pour cela de mélanger la gouttelette de sérosité avec une autre d'un produit colorant assez visqueux et d'étaler le tout comme dans un frottis ordinaire. BURRI, qui fut l'innovateur de ce procédé, utilisait pour cela l'encre de Chine. On a par la suite préconisé plusieurs autres produits : collargol (NITSCHÉ, OELZE, HARRISON, SAPHIER) ; nigrosine (QUÉRY) ; cyanochin (EISENBERG) ; éosine-triacide (KALB) ; acide osmique et fuchsine (LENARTOWICZ et POTROZOBOWSKI) ; rouge Congo (BENIAN, UDASCO).

Les plus beaux résultats sont fournis par le rouge Congo ; le cyanochin et l'osmo-fuchsine donnent aussi de belles images.

Ces procédés « négatifs » sont en somme des artifices. Pour colorer le spirochète on s'adressa tout d'abord aux colorations courantes de la bactériologie mais les résultats obtenus ne furent pas brillants. Les affinités du *S. pallida* pour les couleurs ordinaires d'aniline sont en effet assez faibles et il se décolore par la méthode de Gram. De nombreuses méthodes ont néanmoins été préconisées, utilisant le violet de gentiane, la fuchsine, le dahlia, etc., surtout après action de mordants. Elles n'ont actuellement plus guère d'intérêt, dépassées qu'elles ont été par les colorations à base d'azur et les imprégnations argentiques.

Les nombreuses modifications de la méthode de ROMA-

nowsky donnent au spirochète une coloration rouge-pourpre ; il en existe un grand nombre de formules ; les meilleurs résultats sont obtenus par le colorant de Giemsa, surtout si l'on a fait la fixation préalable par les vapeurs osmiques ; HOFFMANN et HALLE préconisent de prolonger l'action de ce colorant pendant douze à vingt-quatre heures, puis de différencier rapidement dans une solution de tannin à 25 0/0 ; on retirerait ainsi de la méthode les meilleurs résultats.

Les imprégnations argentiques sont basées sur la propriété qu'ont les spirochètes après mordantage de retenir fortement les sels d'argent que l'on réduit ensuite en argent métallique dans une opération analogue au développement photographique. Les premières méthodes d'imprégnation (VAN ERMENGEM, ZETTNOW, STERN, RAVAUT et PONSELLE, etc.), ont fait place à celle de FONTANA et surtout à celle-ci, modifiée par TRIBONDEAU qui est généralement employée (1).

II. — Recherche dans les tissus

On peut certes, par dilacération des tissus dans des liquides isotoniques et examen postérieur par les méthodes précédentes rechercher la présence des spirochètes ; on peut même assez facilement faire sortir ceux-ci de certains tissus en les plongeant dans de l'eau distillée qui agit par son hypotonie ; mais si l'on peut ainsi constater l'existence du micro-organisme on ne peut avoir aucun renseignement sur sa situation véritable par rapport aux cel-

(1) La méthode de FONTANA-TRIBONDEAU se trouve au long dans tous les traités. Des modifications ont été proposées par LENNHOF (Zeitschrift für Chemotherapie, 1914) ; KRANTZ (Münchener medizinische Wochenschrift, 1925) ; TRON (Bolletino Istituto seroterapico Milanese, 1926) ; elles consistent à remplacer pour le mordantage la solution de tanin par une solution d'arséno-benzol : salvarsan ou néo-salvarsan

lules. Les procédés permettant la mise en évidence facile de *Spirochæta pallida* au sein des tissus furent assez longs à trouver et difficiles à mettre au point ; ils restent d'ailleurs encore assez délicats par rapport aux autres techniques histologiques.

Le liquide de Giemsa, qui peut cependant être employé pour les colorations de coupes n'y met les spirochètes en évidence que rarement et mal (SCHMORL). Les seules techniques utilisables sont toutes basées sur l'affinité des spirochètes pour les sels d'argent. Mais celles que nous avons vu employer pour les frottis sont inutilisables pour les coupes. Aussi, pendant longtemps n'obtint-on aucun résultat appréciable quoique BERTARELLI et VOLTINO aient pu réussir quelques colorations. Ce fut LEVADITI qui obtint les premiers succès constants en modifiant la technique précédemment employée par RAMON Y CAJAL, pour l'étude du tissu nerveux ; les temps successifs de l'opération sont faits non sur les coupes mais sur le bloc même de tissu fixé. La méthode primitive de LEVADITI fut ensuite modifiée par LEVADITI et MANOUÉLIAN. Cette modification est actuellement encore couramment employée. Il en existe de nombreuses variantes données par NAKANO, NOGUCHI, JAHNEL (spéciale pour le tissu nerveux), pour ne citer que les principales ; les techniques de WARTHIN et STARRY, d'ARMUZZI et STREMPPEL, de DIETERLE sont applicables sur les coupes déjà faites (1).

Tous ces procédés colorent le spirochète en noir plus ou moins intense ; mais il y a dans les tissus aussi des éléments argentaffines, fibres conjonctives et surtout nerveuses ; cela fut cause pendant longtemps de difficultés

(1) WARTHIN et STARRY, *Il of Inf. Dis.*, XXX, p. 600 ; ARMUZZI et STREMPPEL, *Klin. Woch.*, III, p. 33 ; DIÉTERLE, *Arch. of Neurol. and Psych.*, 1927, n° 18, p. 73.

d'interprétation qui disparurent par le perfectionnement des formules.

Telles sont en résumé les méthodes dont on dispose pour la recherche du *Spirochæta pallida* ; leur valeur est loin d'être égale et la critique peut en être faite sous deux points de vue différents : d'abord sur leur aptitude à déceler le spirochète quand il existe ; ensuite sur la fidélité de l'image qu'elles en donnent.

En ce qui concerne le premier point, c'est la méthode d'observation au fond noir qui est, de beaucoup, la meilleure ; faite sur l'organisme vivant, les mouvements de celui-ci attirent immédiatement l'attention ; ils sont caractéristiques et peuvent aider à un diagnostic différentiel ; en outre, le nombre de micro-organismes par champ est plus grand. Par comparaison avec cette méthode, OELZE après de longues études, donne les proportions de découvertes de spirochètes par d'autres procédés : fixation osmique et coloration au Giemsa : 2/3 de succès ; méthode négative au collargol 1/3 ; à l'encre de Chine 1/12. RUTH GILBERT et H.-A. BARTELS faisant une étude comparative des diverses méthodes de coloration sur frottis concluent que la meilleure est celle de Fontana-Tribondeau qui, par rapport au fond noir donne 80 0/0 de succès ; les autres donnent par contre des chiffres extrêmement faibles qui en montrent la non-valeur.

Les imprégnations argentiques appliquées aux tissus donnent, avec de bonnes techniques des résultats bien supérieurs ; ils approcheraient, au moins pour certains tissus comme le cerveau, des chiffres donnés par l'examen au fond noir après dilacération ; pour LEVADITI même, la recherche des spirochètes dans les ganglions lymphatiques par la méthode de DIETERLE donnerait des résultats supérieurs au simple examen microscopique.

En ce qui concerne le second point de vue, celui de la fidélité de l'image, ces techniques sont aussi de valeurs

bien différentes. Là encore de toutes, celle qui fournira l'image la plus véridique, sera le simple examen sur fond noir où le spirochète est bien vivant et s'y maintiendra longtemps, s'il est en milieu isotonique et abrité de l'air par le lut. C'est le seul procédé qui respecte le micro-organisme et qui puisse par suite nous fournir sur sa structure des renseignements de valeur indiscutable. Les frot-tis, par l'étalement brutal qu'ils nécessitent ne donnent de la forme réelle des spirochètes qu'une idée entièrement faussée ; l'action des fixateurs et des colorants vient encore y ajouter ensuite d'autres causes d'erreur. Les méthodes « négatives » donnent du spirochète une image non altérée par ces produits, mais étalée. La fixation par vapeurs osmiques suivie de la coloration au Giemsa donne une image étalée mais fine ; tous les autres procédés gonflent nettement le micro-organisme et tout particulièrement les imprégnations argentiques qui par la longueur et la multiplicité des opérations, aussi bien que par le dépôt d'argent métallique qui se fait à la périphérie du microbe lui donnent une largeur apparente qui est, en réalité, plusieurs fois la véritable. Avec les préparations colorées on doit toujours avoir présentes à l'esprit les altérations qu'ont fait subir au micro-organisme les divers réactifs et par suite être extrêmement prudent dans les déductions que l'on en tire sur la structure de celui-ci.

Morphologie de SPIROCHÆTA PALLIDA.

Spirochæta pallida se présente comme un organisme spiralé très mince, filiforme, remarquable par la constance et l'égalité de ses tours de spires. Ses extrémités sont pointues et souvent s'amincissent en un filament terminal. A la constance de la forme, il y a parfois des exceptions, les spires peuvent devenir irrégulières et parfois même disparaître ; cela s'observe surtout dans les cultures et nous aurons l'occasion d'y revenir à propos de celles-ci.

Le nombre de spires est en moyenne de huit à douze ; mais on peut rencontrer de grands exemplaires en ayant jusqu'à vingt et même encore plus ; GOLDHORN donne comme maximum 29 ; SOBERNHEIM et TOMACZEWSKI 30 ; SELENEW 28 ; il existe aussi des formes particulièrement courtes ; K. HERXHEIMER en signale possédant seulement 1 à 2 tours de spires ; HERXHEIMER et LOSER 2 à 4 ; LÆWY a vu, dans des papules, des individus ayant de une à deux et jusqu'à six spires ; WECHSELMAN et ROSENTHAL, également dans les mêmes conditions des spirochètes à 2-4 spires ; notons par contre que pour OELZE, le nombre des tours serait généralement moindre dans les accidents primaires que dans les secondaires.

La longueur absolue varie aussi dans de larges limites. Dans leur première communication, SCHAUDINN et HOFFMANN donnaient pour celle-ci 4 à 10 μ , en moyenne 7 μ ; plus tard SCHAUDINN donna de 6 à 15 μ et même jusqu'à 16 à 25 μ . C'est dans cette limite que se tiennent les évaluations générales des auteurs. Certains exemplaires sont particulièrement courts, d'autres particulièrement longs : LÆWENTHAL en a mesuré de 3 à 4 μ ; ZETTNOW donne pour la taille de 4 à 20 μ , mais il a vu des individus atteignant de trois à cinq fois la taille normale ; LÆWY décrit des spirochètes géants au point de traverser le champ entier du microscope ; CIANDA a rencontré des formes atteignant 80 μ . C'est surtout dans les cultures que l'on rencontre des tailles géantes ; mais on peut en voir aussi dans les accidents spécifiques et pour certains auteurs elles sont loin d'être rares dans les chancres.

On peut, en définitive, prendre pour la taille moyenne de 10 à 15 μ , mais en admettant une très large variation dans les deux sens.

La largeur du spirochète est très difficile à déterminer ; car elle est de l'ordre de dimension qu'on ne peut mesurer au microscope qu'avec une erreur considérable ; elle est

de plus, comme nous venons de le dire très changée par certaines colorations ; les méthodes dites négatives et en particulier celle du rouge Congo paraissent les plus aptes à une mensuration.

SCHAUDINN a donné pour elle de « inévaluable » à $0,5 \mu$; d'après SELENEW cette dernière largeur pourrait être dépassée largement. Elle est d'ailleurs fort variable avec les exemplaires. SCHÜTZ signale qu'il y a fréquemment sur la même préparation des individus très larges à côté d'autres beaucoup plus grêles. Pour KRANTZ, comme pour ENTZ, on observerait dans l'hérédo-syphilis des exemplaires nettement plus épais que ceux que l'on rencontre dans les chancres. Dans les cultures aussi les épaisseurs sont plus grandes. NOGUCHI avait, d'après l'épaisseur, distingué trois types de *S. pallida*, un mince de $0,20 \mu$ de large, un moyen, de $0,25 \mu$ et un épais de $0,30 \mu$; ces différences d'épaisseur s'accompagnaient aussi suivant lui de différences biologiques ; cela n'a d'ailleurs pas été vérifié par d'autres auteurs. On a cherché à établir cette largeur par un autre procédé que la mensuration directe, en faisant appel à des filtres dont les pores ont des dimensions connues. Cette méthode a conduit BARNARD à attribuer à *S. pallida* une largeur diamétrale de $0,33$; pour HINDLE et ELFORD, ce chiffre serait un peu fort et par la même méthode, ils arrivent à une évaluation de $0,20$.

La distance d'un point d'une spire au point correspondant de la suivante est en moyenne de $1,0$ à $1,2 \mu$ (sur frot-tis fixé à l'acide osmique et coloré au Giemsa) ; la largeur d'une spire de $1,0$ à $1,5$ (HOFFMANN, HARTMANN et

$$\frac{L}{1} \quad 1 \text{ à } 1,2$$

MÜHLENS). Le rapport — est donc ————. Les spirales,

$$\frac{1}{1} \quad 1 \text{ à } 1,5$$

comme dans les autres spirochètes se développent bien dans les trois dimensions. Cependant JEANTET et KERMORGANT d'après des observations cinématographiques ont cru

pouvoir affirmer qu'elles étaient aplaties dans un seul plan pour *S. pallida* comme pour *S. cuniculi*. Cela n'a pas reçu confirmation.

Dans l'examen à l'état vivant, *S. pallida* est caractérisé par sa très faible réfringence qui lui a valu son nom et nécessite son examen avec éclairage latéral. Avec celui-ci, on ne note aucun détail de structure à un examen même attentif et prolongé ; on ne voit pas de cils mais seulement parfois les filaments qui terminent en effilures les extrémités ; pas de membrane ondulante (SCHARDINX avait cru en observer) ; pas de différence entre un plasma interne et une membrane externe ; enfin on ne peut noter l'existence d'un axe.

Les préparations colorées, vu la petite taille de l'organisme fournissent sur sa structure bien peu de détails supplémentaires. Le corps du spirochète se colore de façon homogène et les différenciations qui ont été décrites à son intérieur à maintes reprises par divers auteurs semblent bien dues à des artefacts et surtout à l'élongation du microbe dans l'établissement du frottis ; c'est ainsi sans doute qu'il faut expliquer les vacuoles claires ou au contraire les granulations plus colorées que donne parfois chez certains individus le Giemsa et où l'on voulut voir autrefois des formations nucléaires ; pas plus que dans les autres spirochètes aucune technique ne permet en effet de mettre en évidence une structure chromatique même pas correspondant à un noyau diffus ; parfois certains individus donnent l'impression d'être formés de courtes bandes chromatiques séparées par des bandes claires encore plus courtes ; cet aspect qui est favorable à une interprétation de cloisonnement analogue à celui des *Cristispira* est artificiel ; il ne correspond pas à l'observation sur le vivant et se rencontre sur les frottis effectués à sec ; il se rencontre d'ailleurs fréquemment aussi dans les frottis effectués de même avec des spirochètes des récurrentes.

La technique de LÖEFFLER pour les cils colore le spirochète en masse et met bien en évidence les prolongements terminaux quand ils existent ; mais ceux-ci qui sont d'ailleurs nets également avec le Giemsa ou les imprégnations argentiques ne sont toutefois pas de vrais cils, mais comme nous l'avons vu plus haut une formation fréquente existant chez presque tous les spirochètes traduisant une persistance de l'étirement qui se produit au moment de la division. Leur taille est assez variable ; elle représente, en général, la longueur de 3 à 6 tours de spires, parfois plus ; 1 à 7 pour FONTANA et jusqu'à 8 à 10 pour LEVADITI ; ces prolongements, fins et grêles, sont spiralés comme le reste du corps ; ils peuvent être absents ou exister à une extrémité seulement ou aux deux, constatation bien explicable par leur origine.

On n'a jamais mis en évidence de façon sûre un filament axial ; LÖEWY a cependant signalé en 1906 avoir observé un axe colorable en rose pâle entouré d'une membrane réfringente ; cette observation n'a pu être confirmée. Plus récemment, NOGUCHI (1926), après dissolution du cytoplasma par les sels biliaires a vu un reste filamenteux qu'il interprète comme étant l'axe ; CIARLA aurait, lui aussi, mis l'axe en évidence dans des spirochètes intratissulaires, après une fixation spéciale chromo-osmique. Pour M. ZUELZER, dont les travaux ont tant fait pour notre connaissance actuelle de la structure des spirochètes, l'axe doit certainement exister comme dans les autres espèces, mais elle n'a pu le mettre hors de doute (1) et cette difficulté tient selon elle à la pauvreté du protoplasme de *S. pallida* en acide nucléinique ; il en est de même pour *S. ictero-hæmorrhagix* où elle a réussi tout de même, par une technique spéciale à colorer l'axe.

(1) MUHLPFORDT (1925) en particulier, conteste l'observation de ZUELZER.

Division.

La division de *S. pallida* se fait par étirement et sectionnement transversal ; malgré les assertions déjà anciennes de quelques auteurs qui soutenaient l'opinion de **SCHAUDINN**, on n'a jamais eu de preuves de l'existence d'une division longitudinale ; jamais, en tout cas, on n'en a observé au fond noir où quelques auteurs (**HOFFMANN**, **POLECK**, **LEIPOLD**) ont pu suivre tous les détails de la division transversale : on voit un amincissement apparaître au milieu d'un individu, la partie amincie s'étire ensuite ; généralement les deux extrémités sont immobiles, tandis que le milieu s'agite violemment et décrit des cercles ; le processus peut être d'ailleurs long à s'achever. La taille des individus qui entrent en division est assez variable et certains même sont très courts. La taille relative des deux nouveaux individus est, elle aussi, variable ; ils ne sont égaux qu'une fois sur trois parfois un des deux est jusqu'à quatre fois plus grand que l'autre. Ces formes en division s'observent aussi bien à l'intérieur des tissus que dans les sérosités pathologiques. On peut y rencontrer aussi (mais rarement) des divisions multiples.

Biologie de **SPIROCHÆTA PALLIDA**.

Comme les observations les plus importantes se font sur le spirochète vivant, certaines de ses propriétés biologiques peuvent difficilement être négligées en étudiant sa morphologie et en tout premier lieu ses mouvements.

Les mouvements des spirochètes ont en effet des caractères assez particuliers à chaque espèce ; encore importe-t-il de les observer dans de bonnes conditions ; il faut éviter dans les préparations les mouvements browniens et surtout les courants qui entraînant le micro-organisme composent mouvements actifs et mouvements passifs donnant une résultante erronée. Pour cela il convient d'observer des pré-

parations très peu épaisses ; on appuiera donc fortement la lamelle sur la lame, puis on lutera avec soin pour éviter la dessiccation qui provoquerait des courants d'appel, et aussi pour empêcher l'action de l'air sur le spirochète.

SCHAUDINN et HOFFMANN avaient déjà précisé les mouvements des spirochètes en montrant qu'ils sont de trois sortes : rotation autour de l'axe longitudinal, mouvements en avant et en arrière et flexion latérale du corps entier. HOFFMANN a donné les caractéristiques plus précises de ceux de *S. pallida* : ce microbe avance ou recule lentement en combinant les mouvements de rotation autour de son axe avec des mouvements pendulaires de flexion latérale ; s'il s'accroche par une extrémité à un débris cellulaire, il ne progresse plus, mais continue à tourner sur lui-même et à plier latéralement.

Cette définition est encore valable, mais on peut encore la compléter par quelques précisions supplémentaires. Les mouvements du spirochète, d'une façon générale, sont les plus vifs aussitôt après le prélèvement ; le micro-organisme circule alors sans grande rapidité mais avec facilité ; après quelque temps, il manifeste une tendance à s'accoler à un autre individu, ou à un globule rouge ou à un fragment cellulaire ; le spirochète ainsi fixé, toujours par une extrémité ne quitte plus la région du champ optique où il est et il se contente de remuer sur place. Les mouvements de flexion latérale, eux aussi, sont plus vifs au début où l'on voit de véritables courbures vermiformes et même des nœuds et des enroulements complets ; mais ils diminuent aussi d'intensité avec le temps. Ils restent cependant longtemps assez prononcés pour produire l'impression d'une vibration totale du corps, plus tard une vague semble parcourir l'organisme, s'arrête puis reprend dans le sens inverse. Après chaque mouvement d'ailleurs, les spires reviennent toujours à leur position première si bien que quoique souples elles paraissent indéformables, cela tient

à ce que, selon l'expression de SCHAUDINN, elles sont « préformées » ; c'est là le meilleur argument en faveur de cet axe que l'on n'a pu encore mettre hors de conteste ; l'aspect serré des tours de spires ne cesse, en effet, que si l'on endommage le spirochète. D'après BUSCHKE et FISCHER, dans les tissus les spires sont souvent légèrement aplaties.

L'aspect peut d'ailleurs varier suivant le milieu dans lequel se trouve l'organisme, la motilité surtout change. OELZE décrit ainsi les mouvements que présentent les individus que l'on vient d'extraire des tissus : l'organisme en tournant sur lui-même donne l'impression d'un double pendule élastique, ces oscillations des extrémités sont très caractéristiques et par suite très importantes pour le diagnostic ; elles donnent, d'après cet auteur, à penser que l'axe, réel ou fictif de *S. pallida*, n'est pas absolument rectiligne mais légèrement arqué, dans la rotation, chaque extrémité décrit ainsi un cercle ; les mouvements de flexion qu'on observe pendant la rotation et qui durent de un cinquième à deux cinquièmes de seconde surgissent surtout vers le milieu du corps ; ces mouvements ne s'observent qu'en milieu très fluide ; OELZE les interprète comme l'effort de l'organisme pour atteindre un point déterminé et, d'après lui les mouvements incessants de flexion tradMetaient un début de dégénérescence. Le changement d'emplacement réalisé par l'ensemble de ces mouvements est à peu près nul ; la translation effectuée atteint au plus quelques μ . En milieu très fluide, permettant à l'axe de se mouvoir dans les trois plans, le déplacement est un peu supérieur. Tous les auteurs sont d'accord sur ce peu d'aptitude de *S. pallida* à se déplacer (MÜHLENS, MUCHA) ; FORSTER et TOMACZEWSKI l'ont aussi noté sur des spirochètes provenant de cerveaux de paralytiques généraux, mais, par contre, pour des spirochètes provenant du sang ou de testicules de lapins ils auraient vu des mouvements nettement plus rapides. La viscosité du milieu joue d'ailleurs un rôle

considérable sur l'amplitude des mouvements ; d'après OELZE, la viscosité du milieu naturel de *S. pallida* correspond à celle d'un gel de gélatine à 5 0/0 ; or, dans un tel gel, il a observé un déplacement de 3 à 20 μ à la seconde avec des variations fréquentes de direction ou tout au moins de nombreux arrêts entre deux mouvements si bien que le déplacement total pendant l'observation ne dépassa jamais 48 μ . Dans les cultures, la motilité est très variable ; elle dépend non seulement de la consistance du milieu mais encore de l'âge de la culture.

On peut, dans de bonnes préparations au fond noir, observer pendant longtemps *S. pallida* s'agiter puis ralentir ses mouvements et enfin dégénérer (1). Sur la persistance des mouvements dans les simples préparations luttées, les durées données par les divers auteurs sont assez discordantes ; on peut en juger par les chiffres suivants : REASONER : 4 heures ; EITNER : 5 à 6 heures ; ZINSSER et HOPKINS : 20 à 30 heures (5 jours en goutte pendante) ; RUBIN et SZENTKYSALY : 20 à 30 heures (5 jours en goutte pendante) ; E. HOFFMANN : 24 à 48 heures ; MUCHA et LANDSTEINER : 2 jours ; HARTMANN : 4 jours ; MEYROWSKI : 12 jours ; ARNING et KLEIN : 28 jours ; BEER : 50 jours. Il est facile de comprendre cette discordance, tant d'autres éléments comme la température, la lumière, etc., entrant en jeu ; pour E. et E. HOFFMANN, dans ces conditions, on a un ralentissement rapide des mouvements, puis le déplacement rectiligne disparaît, puis la rotation et enfin après 6 à 12 heures la flexion latérale ; quelques mouvements très peu nets des extrémités peuvent encore persister jusqu'au deuxième jour (2).

(1) BESSEMANS et VAN HÆLST ont récemment (1934) décrit au long les mouvements agoniques du tréponème.

(2) BESSEMANS et VAN HÆLST ont montré (1934) que la persistance des mouvements était plus longue (8 heures et demie) pour les tréponèmes provenant de lymphatiques que pour ceux (3 heures) provenant d'un syphilome.

Si la conservation a lieu en tube scellé, on note les mêmes divergences sur sa durée possible : 2 à 3 jours (REUTER, LÖWENBERG) ; 14 jours (RIEHL) ; plusieurs semaines (SCHERESCHEWSKY, LACY et HAYTHORN, ANTONI, TOMS). Ce qui est plus intéressant, c'est de déterminer la longévité dans les tissus ; elle paraît très grande. REASONER donne 56 heures pour des tissus excisés de lapin ; LACY et HAYTHORN, dans les mêmes conditions 24 heures seulement, mais 58 jours en conservant en glacière ; les mêmes auteurs chez un enfant mort-né trouvent des spirochètes mobiles après 26 heures et qui, par inoculation infectèrent un lapin ; M. KOCH avait déjà réussi une infection expérimentale en inoculant du foie d'un hérédo-syphilitique trois jours après sa mort. Il n'y a pas de doute que la conservation dans les tissus ne puisse être fort longue, contrairement à l'opinion longtemps répandue de l'extrême fragilité du virus ; l'infection accidentelle à partir du cadavre est donc possible et TRYB en a publié plusieurs cas ; il est en outre possible longtemps encore après la mort d'obtenir par imprégnation argentique de bonnes colorations de spirochètes ; GASTOU après 10 jours, WERTHER après 11 jours ; ARMUZZI dans un fragment de tissu de lapin excisé et conservé dans de l'eau physiologique a pu au cent dixième jour obtenir d'excellentes colorations de spirochètes qui, vraisemblablement, étaient encore en grande partie vivants et même, étant donné leur nombre paraissaient s'être multipliés *post mortem* (1).

Une des importantes conditions de conservation du spirochète entre lame et lamelle, c'est la nature du liquide que l'on a employé pour diluer quand on l'a fait ; si la solution

(1) Cette longue vitalité du spirochète de la syphilis dans les tissus excisés, bien démontrée par les inoculations positives ne cadre guère avec le qualificatif de « déplorablement fragile » que lui applique P. LÉPINE.

physiologique et le sérum d'individu sain ne semblent pas pour SCHAUDINN, E. HOFFMANN, BEER avoir d'influence sur les mouvements du microbe, MUCHA et LANDSTEINER leur trouve une action paralysante ainsi qu'au liquide d'hydrocèle, au sérum de lapin, au sérum de cobaye, à l'eau distillée ; le sérum de syphilitique (6 à 8 mois après l'accident primaire), a une action empêchante nette (HOFFMANN, VON PROWAZECK, MUCHA et LANDSTEINER). Par contre, avec le bouillon-sérum, MÜHLENS et LÆHE observent encore des mouvements après quinze jours. Fait curieux, les solutions hypertoniques (Na Cl à 10-20 0/0) paraissent plutôt gonfler que réduire le plasma du spirochète. Un grand nombre d'autres liquides et de solutions ont été ainsi expérimentées, surtout pour établir leur action antiseptique ; nous ne saurions ici entrer dans le détail de ces expériences. Nous ne retiendrons, parce que l'on a voulu y rechercher des caractéristiques des espèces spirochéliennes, que l'action de la saponine, qui, en solution à 10 0/0 tue immédiatement, puis dissout partiellement *S. pallida* ; une solution à 10 0/0 de taurocholate de soude le tue de même et le dissout, mais plus rapidement. Sur l'autorité de NOGUCHI on accorda un certain temps un grand intérêt à ces réactions dont l'importance paraît aujourd'hui bien diminuée.

La température joue aussi un rôle considérable sur les mouvements du spirochète, l'optimum semble être à 37° (MUCHA et LANDSTEINER), mais les températures plus basses n'affectent pas extrêmement la motilité : en glacière à 8° les mouvements se conservent (LOEWENBERG) ; après une courte congélation, les spirochètes tissulaires sont encore mobiles (BLUMENTHAL), mais d'après NEISSER, leur virulence s'atténuerait après 20 heures à —10° ; OELZE a traité des préparations fraîches par le chlorure d'éthyle, mis des tubes contenant de la sérosité syphilitique dans de la neige carbonique et a pu ensuite observer encore des mouvements. Il y a donc une incontestable résistance aux basses

températures ; il n'en est pas ainsi pour les hautes températures et il y a même une sensibilité marquée pour des échelles thermiques d'ordre très moyen. A vrai dire, dans les résultats donnés par les auteurs à ce sujet, il convient de faire une discrimination nécessaire, des expériences publiées, où l'on voyait le *S. pallida* supporter un certain temps des températures de 50° à 60° ont été faites avec des spirochètes de culture et nous verrons qu'il y a lieu dans ce cas de faire de fortes réserves sur leur identité véritable ; mais les spirochètes des tissus se montrent fort sensibles et c'est là un fait très intéressant car il est susceptible d'applications thérapeutiques qui d'ailleurs sont encore à l'étude. Il semble bien qu'une température à 41° seulement, prolongée quelques heures puisse suffire à tuer *S. pallida* (1).

Parmi les autres agents physiques, notons que les rayons X et les rayons du radium sont sans action sur la vitalité (R. C. ROSENBERGER et FANZ) ; que les radiations ultra-violettes sont nettement nocives, mais le spirochète est bien plus résistant contre eux que le colibacille. (D. WILKES-WEISS et C. WEISS). Les radiations infra-rouges

(1) Pour les détails de ces expériences consulter WEICHBRODT et JAHNEL (*Deutsche med. Woch.*, 1919, p. 483), qui placent le lapin d'expérience dans une étuve à 41° ; les expériences de balnéothérapie chaude de SCHAMBERG et RULE (*Arch. Dermatol. and Syph.*, 1926, p. 243 ; *Jl Amer. med. Ass.*, 1927, p. 1217) ; SCHAMBERG et TSEN (*Amer. Jl of Syph.*, 1927, p. 337) ; MEHRTENS et POUPPIRT (*Arch. of Neurol. and Psychiatry*, 1929, p. 700) ; BESSEMANS, DE POTTER et HACQUAERT (*C. R. Soc. Biol.*, t. IC, 1928, p. 1110) ; les expériences avec ondes courtes de CARPENTER et BOAK (*Amer. Jl of Syph.*, 1930, p. 346), CARPENTER, BOAK et WARREN (*Jl exper. Med.*, 1932, p. 751), LEVADITI et collab. (*Ann. Inst. Pasteur*, t. LII, 1934, p. 23) ; voir aussi FRAZIER (*Arch. of Derm. and Syph.*, 1927, p. 445), BESSEMANS et DE POTTER (*Revue belge des Sciences méd.*, 1932, p. 1), Ch. RICHET fils et DUBLINEAU (*Bull. Ac. Méd.*, 1932, p. 1682).

paraissent avoir au contraire une action stimulante (BESSEMAN et DE POTTER).

Un point des plus intéressants à préciser de la biologie de *S. pallida*, c'est sa situation véritable dans les tissus où on le rencontre. Parasite incontestable, capable de diffuser rapidement dans l'organisme, on peut l'observer dans tous ceux-ci, mais avec une fréquence très inégale, car il en est certains dans lesquels il végète mal ; c'est ainsi que le névaxe oppose normalement à sa pullulation une grande résistance (UHLENHUT et MÜLZER, LEVADITI et coll., TANI et coll., etc.), ce qui d'ailleurs jette une certaine obscurité sur l'origine de la neuro-syphilis ; la surrénale de même ne se laisse pas envahir (GASTINEL et PULVÉNIS).

Dans les tissus, on peut constater que généralement les spirochètes occupent une situation extra-cellulaire ; on les voit nombreux entre les fibres du tissu conjonctif ; mais on peut aussi les rencontrer de façon indubitable à l'intérieur de cellules parenchymateuses (foie, rein, etc.). Il est très vraisemblable qu'ils y pénètrent activement et y vivent. Cela ne fait pas de doute pour NYKA, qui rapporte récemment avoir assisté *in vitro* à cette entrée du spirochète dans les cellules lymphatiques ; ils se rapprochent des cellules puis, par des mouvements térébrants très rapides pénètrent à leur intérieur ; leur forme se modifierait alors ; les tours de spires se détendraient et le spirochète prendrait progressivement un aspect filamenteux. La durée du phénomène varierait de une demi-heure à une heure ou même plus. Cela demande en réalité confirmation car il pourrait bien se faire que l'auteur eût simplement assisté à une phagocytose du spirochète. Celle-ci est, en effet, possible avec toutes les cellules du système réticulo-endothélial, et a été étudiée de longue date (LEVADITI, GIERKE, EHLMANN, etc.).

Tels sont les aspects que présente le *Spirochæta pallida* vivant ou coloré ; sont-ils assez caractéristiques pour per-

mettre de le reconnaître avec certitude ? Du point de vue pratique, purement médical, lorsqu'il s'agit d'une recherche effectuée dans une lésion que l'on a observée et sur laquelle on possède tous renseignements, on peut répondre oui ; mais si l'on se place au point de vue théorique, que l'on veuille le séparer nettement sur sa morphologie seule des autres espèces spirochéliennes, il faut répondre non. Nombreux sont, en effet, les autres spirochètes qui lui ressemblent au point qu'on ne peut trouver de critère de différenciation et dont quelques-uns ne constituent peut-être pour lui que de simples variétés.

ZUELZER a montré que parmi les spirochètes libres de l'eau il existait de nombreuses formes du type *pallida*. Dans les espèces saprophytiques de la cavité buccale, il en est une dont l'aspect se rapproche beaucoup de *S. pallida*, c'est *S. dentium* ; en préparations colorées, KOCH trouve très peu de différence entre eux ; cependant HOFFMANN en décrit un certain nombre bien faibles il est vrai ; à l'état vivant leurs mouvements se ressemblent aussi, cependant d'après ODERMANN la rotation et les mouvements latéraux caractérisent plutôt *pallida* quand ils sont accompagnés d'étirement et de courbures qui manquent chez *dentium* également très flexible. Plus difficile et plus importante encore est la différenciation d'avec des spirochètes que l'on peut rencontrer en saprophytes dans des lésions ulcérées, parfois en association avec *S. pallida* lui-même. HOFFMANN en a fait l'espèce *S. pseudopallida*, mais il est vraisemblable qu'ils dépassent le cadre d'une simple espèce ; s'il est assez facile de distinguer la forme que SCHAUDINN avait nommée *S. refringens* plus épaisse, plus réfringente et ayant plus d'affinité pour les colorants que *S. pallida*, pour d'autres formes la difficulté est singulièrement ardue. OELZE en a décrit une sous le nom de *Spirochæta incertitudinis* morphologiquement indistinguable de *S. pallida* et dont seulement les mouvements étaient plus fouettants. Ces pseudo-

pallida sont extrêmement répandus non seulement à la surface et dans les sérosités externes de l'homme mais encore chez les animaux ; dans les lésions spécifiques superficielles, ils s'associent souvent au *pallida* vrai et il se pourrait bien qu'ils aient souvent, surtout en ce qui concerne les cultures, été la cause d'erreurs.

Enfin, deux spirochètes pathogènes ont avec *S. pallida* une similitude d'aspect qui va jusqu'à l'identité. Le spirochète du pian, d'après PROWAZECK, serait un peu plus épais, avec des spires un peu moins serrées et un peu moins régulières. Mais, de l'avis de la majorité des auteurs, M. MAYER, MÜHLENS, BAERMANN et CASTELLANI lui-même, ni par ses mouvements à l'état vivant, ni par son aspect en préparation colorée il ne présente la moindre différence avec le spirochète de la syphilis. Si l'on ajoute que les différences biologiques que l'on avait invoquées pour les distinguer ont bien perdu de leur valeur (les réactions humérales sont les mêmes ; l'immunité croisée que, sur la foi d'expériences déjà vieilles on avait cru inexistante semble bien être réelle) ; on comprend la tendance actuelle à ne voir dans le spirochète du pian que la simple variété *pertenuis* du *Spirochæta pallida*, ne se distinguant de l'espèce que par la nature un peu différente des lésions qu'elle provoque.

Enfin, l'agent de la spirochétose génitale spontanée du lapin est, lui aussi, indistinguishable du spirochète de la syphilis (ARZT et KERL ; KLARENBECK, SCHERECHESKY et WORMS, LERSAY et KUCZYNSKI, NOGUCHI, KLAUDER, ADACHI) ; il n'en peut être séparé que par la nature des lésions qu'il provoque chez le lapin, seul animal sensible. On a donc tendance actuellement à ne pas voir en lui une espèce spéciale, mais la simple variété *cuniculi* de *Spirochæta pallida*.

CHAPITRE IV

LES FORMES ATYPIQUES DE SPIROCHÆTA PALLIDA

A côté du *Spirochæta pallida* typique, tel que nous venons de le décrire, on a signalé, dès même sa découverte, des formes qui s'en éloignaient plus ou moins notablement ; ces formes atypiques sont susceptibles d'interprétations diverses et à ce titre, après avoir été un moment oubliées, elles attirent de nouveau depuis quelques années l'attention.

Elles ont été rencontrées avec tous les divers procédés d'examen que nous avons relatés ; mais, pour leur fréquence, la technique employée joue un rôle principal ; on les rencontre le plus rarement avec l'examen direct sur fond noir ; le plus fréquemment avec les imprégnations argentiques sur tissus ; dans les frottis bien fixés par l'acide osmique elles sont bien moins abondantes que dans les frottis ordinaires ; cette constatation préliminaire est assez significative.

Le nombre des auteurs qui ont signalé ou décrit de telles formes est considérable ; leur variété est très grande, aussi est-il assez difficile de les grouper pour la description. JACQUET et SÉZARY, après étude d'une surréalite à la période secondaire en ont signalé sept types qu'ils avaient observés. Plus récemment, LEVADITI, SCHÖEN et SANCHIS-BAYARRI les ont divisées en huit groupes ; à vrai dire aucune de ces deux classifications ne comprend l'ensemble

des formes qui ont été signalées. Nous allons ici tenter de les grouper en catégories, étant bien entendu qu'il peut se présenter entre elles toutes les transitions (fig. 2).



FIG. 2. — Les principaux aspects des formes « atypiques » de *Spirochæta pallida*. 1. Forme « rectiligne » (FOUQUET); 2 et 3. Formes étirées au cours du frottis (artefact.); 4-13. Formes entortillées (4. en fer à cheval; 5. en ressort de montre; 6. en anneau fermé; 7. en trèfle; 8. en étoile; 9. en peloton serré; 10. boucle au milieu du corps; 11-13. boucle à l'extrémité); 14-16. Formes avec épaissements en granules (14. au milieu du corps; 15-16. à l'extrémité); 17-19. Individus larges et sinueux à spires plus ou moins marquées; 20-22. Individus courts et larges sans spires (20. forme en biscuit; 21. forme en massue; 22. forme en haltère); 23. Formes en anneaux; 24. Formes en pelote, en virgule, en point d'exclamation; 25. Transformation d'un spirochète en granules; 26-27. Granulations.

1° *Formes spirochéliennes étirées.* — Le spirochète peut être allongé au point de ne présenter que des spires à peine accusées ; ce sont les formes rectilignes, signalées déjà par FOUQUET en 1907 (fig. 2, 1) ; elles semblent plus communes dans les accidents tardifs de la syphilis (JACQUET et SÉZARY) ; on les rencontre surtout dans les processus scléreux et dans les aortites (HOFFMANN) ; cet aspect paraît

donc dû à la consistance particulière du milieu extérieur. On peut rencontrer aussi des individus chez qui cette déformation n'intéresse qu'une partie du corps, le milieu, par exemple, est étiré (fig. 2, 3), alors que les deux extrémités ont des spires normales ; parfois, c'est une partie terminale qui est élongée (fig. 2, 2) ; de telles formes sont nettement plus fréquentes dans les frottis établis sans précautions spéciales, et paraissent ainsi liées directement au mode d'étalement qui lèse des individus normaux.

2° *Spirochètes entortillés*. — L'axe du spirochète jouit d'une grande souplesse ; aussi, quoique généralement rectiligne il est susceptible de devenir sinueux (ondulations secondaires) ou même de dessiner une courbe des plus irrégulières ; en suivant le spirochète vivant, sur le fond noir on peut voir ainsi certains individus faire et défaire des figures plus ou moins compliquées (E. HOFFMANN, SIEBERT) ; si la fixation intervient à ce moment, elle va rendre dans les préparations cet aspect définitif. On rencontre ainsi dans les frottis des spirochètes dont l'axe se replie en ressort de montre (fig. 2, 5), ou dont les deux extrémités arrivent au contact et même parfois s'enroulent l'une sur l'autre, réalisant ainsi l'aspect d'un anneau large (fig. 2, 6) ; dans d'autres cas l'axe se noue véritablement de façon plus ou moins serrée, et l'on a les aspects les plus divers : trèfles, étoiles, etc... (fig. 2, 7, 8, 9, 10). SELENEW, dès 1905, a signalé ces aspects compliqués.

Mais il est beaucoup d'individus où la tendance à l'entortillement n'intéresse qu'une extrémité ; ce sont de telles formes d'ailleurs qui ont le plus retenu l'attention. Des anes des anneaux terminaux plus ou moins serrés sont ainsi formés (fig. 2, 11, 12, 13).

Ces spirochètes « à anneaux » sont connus de longue date et ont été, dès la connaissance de *S. pallida* signalés par HERXHEIMER (1905), HERXHEIMER et LÆSER (1905), SE-

LENEW (1905), BERGER (1906), KARWACKI (1906) et depuis retrouvés fréquemment.

De tels individus se rencontrent non seulement dans les frottis, mais encore dans les coupes de tissus les plus divers. Pour KRZYSTALLOWICZ et SIEDLECKI (1909), développant l'opinion primitive de HERXHEIMER, ces formes d'enroulement sont des formes de « repos », des formes de résistance sous lesquelles le virus se conserve en attendant de reprendre la forme spirochétienne ; un certain nombre d'auteurs ont soutenu le même point de vue ; d'autres ne voient en elles que des formes de souffrance et de dégénérescence. JAHNEL rapporte une observation intéressante qu'il a fait dans des cerveaux de paralytiques généraux où ces formes se rencontrent particulièrement nombreuses dans certaines régions seulement des coupes et semblent causées par une réaction locale ; il a pu expérimentalement produire avec le spirochète des volailles, *S. anserina*, l'apparition de formes enroulées en ajoutant au sang de poules infectées un peu de sérum de poules guéries, contenant par conséquent des anticorps. PROWAZECK avait déjà auparavant fait des constatations analogues.

3° *Spirochètes avec des épaissements en granules.* — K. HERXHEIMER, le premier, signala des spirochètes présentant sur leur corps, par place une dilatation nodulaire se colorant plus intensément que le reste ; il voulut y voir des noyaux ; SCHAUDINN, suivi ensuite par plusieurs auteurs, y vit par contre des formations de résistance, des stades de repos.

En fait de tels épaissements nodulaires (fig. 2, 14), peuvent se rencontrer assez fréquemment chez des individus de *S. pallida* ; on peut même les observer au fond noir où ils apparaissent comme des granules plus fortement réfringents ; mais une difficulté d'interprétation se pose : ces granules sont-ils vraiment dans le spirochète ou sim-

plement accolé à sa surface externe ? HERXHEIMER lui-même a pensé que souvent ils étaient extérieurs ; et alors, avec des techniques comme celles de Giemsa ou de Löffler, il est permis de penser que beaucoup de ces granulations observées n'étaient que des précipités du colorant ou de grosses molécules albuminoïdes du milieu.

Un cas particulier, qui a tout spécialement retenu l'attention est celui où une granulation est située à une extrémité (ou même parfois aux deux) du spirochète (fig. 2, 15, 16). SCHAUDINN et HOFFMANN avaient déjà noté ces aspects, vus aussi par HERXHEIMER, SELENEW, BERGER, KRZYSTALLOWICZ et SIEDLECKI et revus depuis par bien d'autres. MEIROWSKY, qui leur attache une extrême importance, leur a donné le nom de « boutons » (Knospen) terminaux. Il en a obtenu la coloration vitale ; pour CELZE, à l'examen par la « Leuchtbild Methode », leur coloration est légèrement différente de celle du corps.

SCHAUDINN et HOFFMANN pensent qu'il faut les considérer comme un enroulement en nœud très serré de l'extrémité du spirochète ; ils se rattacheraient ainsi aux formes de la catégorie précédente. PROWAZECK, SOBERNHEIM et TOMASZEWski, E. HOFFMANN partagent cette manière de voir.

D'autres spirochètes, et tout particulièrement *S. ictero-hæmorrhagiæ* peuvent présenter la même particularité ; on l'observe également dans les cultures. NOGUCHI, en particulier, a décrit dans les cultures de *S. pallida*, ces granulations terminales, mais souvent libres dans le milieu, plus réfringentes que le spirochète, et qu'il appelle « spore-like », terme malheureux car lui-même ne les considérerait pas comme des spores ; les plus grosses mesurent 0,75 μ de diamètre ; de plus petites, mesurant de 0,2 à 0,3 μ sont encore plus réfringentes que les premières. Ces granulations se colorent en rouge par le Giemsa. Dans les vieilles cultures on trouve d'ailleurs un nombre considérable de formes avec des épaississements, des boutons terminaux

et des granules, etc..., (MÜHLENS, UNGERMANN) ; dans certains endroits des cultures de *S. ictero-hæmorrhagiæ*, on ne trouve que ces granulations (GIESZCZYKIEWICZ, UHLENHUT et ZUELZER).

Pour l'interprétation de ces granulations, libres ou fixées au spirochète, nous retrouvons encore les deux tendances pour les uns il s'agit d'un stade important dans l'existence du spirochète, stade, d'ailleurs, comme nous le verrons plus loin, diversement interprété ; pour NOGUCHI, ce sont manifestations de dégénérescence ; UHLENHUT et ZUELZER, qui ont fait une étude approfondie de divers spirochètes, sont très affirmatifs : les formes granuleuses des cultures ne sauraient rien avoir à faire avec un cycle évolutif quelconque, elles ne traduisent que la destruction de l'organisme spiralé. Pour LOEWY, très catégorique, également, les formes entortillées sont produites simplement par les influences extérieures : frottis, fixation auxquels sont soumis les micro-organismes ; les granulations que l'on observe dans les préparations sont également des artefacts ; en dehors des précipités de colorants qui en expliquent beaucoup, il y a toujours dans les préparations des particules organiques capables de se teinter comme le parasite.

4° *Individus courts et larges à spires irrégulières.* — Avec cette catégorie, la forme spirochétienne devient bien moins nette ; le corps est élargi, la longueur, par contre, est réduite ; les tours de spire sont lâches et irréguliers, parfois à peine indiqués ou même pas du tout (fig. 2, 17, 18, 19).

Les uns sont encore relativement longs et sinueux, irréguliers dans leur largeur ; KRZYSTALLOWICZ et SIEDLECKI, SAPHIER, etc, en ont donné de bonnes figures. Ce sont les formes « contractées et nodulaires » de JACQUET et SÉZARY ; les « formes moniliformes » de LEVADITI ; les « formes de raccourcissement » (Verkürzungsformen) de JAHNEL ; et

ce dernier auteur pense que ce sont bien des formes de raccourcissement au sens exact du mot, F. NEUMANN ayant pu suivre le processus et l'enregistrer sur film cinématographique ; il avoue d'ailleurs qu'il y a là un phénomène biologique dont la signification nous échappe encore.

Les autres, plus courts, n'ont plus de spires ; ce sont les formes « en biscuit » de SELENEW ; formes « en massues et en haltères » de LEVADITI (fig. 2, 20, 21, 22).

Plus courtes encore, des formes arrondies avec un prolongement plus ou moins long (formes en pelotes compactes, en virgules ou en points d'interrogation de LEVADITI) (fig. 2, 24). Ces dernières formes rappellent les granulations isolées que nous avons vues dans la catégorie précédente. MANOUÉLIAN a vu dans des coupes de gommages syphilitiques des formes analogues. Pour SÉGUIN, ces dernières formes, ainsi que celles qu'il a observées dans des cultures de *S. gallinarum* et de *S. calligyrum*, n'ont aucun rapport avec les granulations décrites par NOGUCHI ; celles-ci seraient des formes de dégénérescence, tandis que celle que MANOUÉLIAN et lui-même ont vues lui paraissent correspondre à l'ultra-virus.

5° *Des granulations de tailles diverses allant jusqu'au limites de visibilité.* — On les observe dans les tissus et on les considère comme appartenant au spirochète parce que des individus encore manifestement spirochètiens se rencontrent dans les préparations en voie de transformation granuleuse (fig. 2, 25, 27).

Ces granulations fines avaient déjà été notées il y a longtemps par BERGER (1906), JACQUET et SÉZARY, LEVADITI et ROCHÉ ; dans les dernières années de nombreux auteurs (LEVADITI et collaborateurs, MANOUÉLIAN, WARTHIN et OLSEN, E. HOFFMANN, MEIROWSKY, SALREBY et GREENBAUM, PACHECO E SILVA, JOANIDÈS, etc...), ont de nouveau attiré l'attention sur elles et en ont discuté la signification.

Tels sont brièvement résumés, les aspects divers que peuvent présenter ces formes atypiques. Sur les descriptions d'ailleurs les avis sont unanimes, mais sur les interprétations il n'existe aucun accord. Les deux mêmes tendances sont d'ailleurs toujours en présence : pour les uns toutes ces formes ne correspondent qu'à des phénomènes de dégénérescence et ne méritent aucune attention. (Il faut reconnaître d'ailleurs que cela est à peu près certain pour beaucoup de celles qui ont été décrites). Pour les autres, par contre, ce sont des formes que prend le spirochète soit pour résister à des conditions défavorables, soit au cours d'une évolution normale. Il y aurait donc, pour beaucoup, un cycle évolutif du spirochète ; mais sur la façon dont il est envisagé, les auteurs divergent fortement.

Cycle évolutif

SCHAUDINN, déjà, qui avait cru voir dans les spirochètes de la récurrente des formes de résistance, avait considéré comme telles chez *S. pallida* les individus, dont une extrémité formait une boucle qui se resserrait en une pelote sphérique de telles formes de résistance jouaient pour lui un rôle certain dans un cycle évolutif dont par ailleurs il ne put préciser les autres stades.

Les cycles évolutifs les plus inattendus ont, après lui, été proposés. Nous ne rappellerons que pour mémoire le cycle compliqué décrit par KRZYSTALLOWICZ et SIEDLECKI qui voyaient la formation de macro et microgamètes suivie de fécondation, l'existence de formes hélicoïdes, de formes ramollies, etc. ; les auteurs eux-mêmes durent abandonner rapidement leur point de vue. A la même époque, LEURIAUX et GEETS voyaient dans le spirochète une simple forme d'évolution du *Cytorrhycles luis* que SIEGEL avait quelques années auparavant décrit comme agent causal de la syphilis. Plus tard, LÖWENTHAL et WECHSELMANN décrivaient un

cycle évolutif de *S. pallida*, avec stades en saucisses et en bâtonnets ; VON NIESSEN ne voyait dans le spirochète qu'une forme évolutive d'un coccus ; Max SCHÜLLER composait un cycle évolutif avec multiplication sexuée et asexuée, formation de spores, de kystes, de boules... Pour Ross et pour MAC DONAGH, le spirochète n'était qu'un gamète d'un sporozoaire, le *Leucocytozoon syphilidis*, parasite des globules blancs et présentant un cycle compliqué ; cette idée, qui nous paraît invraisemblable, fut cependant un moment soutenue par divers auteurs, JENNINGS, MOOLGAWKAR, HARRY. Pour SPENGLER, le spirochète est seulement la forme anaérobie d'un germe granuleux ; du granule sortent en l'absence d'oxygène des spirochètes, en présence d'oxygène et si la réaction est nettement alcaline, des bâtonnets et des filaments (FUCHS VON WOLFRING, OELZE). SHAMAMINE pensait aussi à une phase purement bactérienne. D'après QUÉRY, la syphilis était due à un bâtonnet gram-négatif extrêmement polymorphe ; parmi les nombreuses formes qu'il pourrait revêtir, il y a des filaments sporifères qui peuvent se transformer en spirochètes (1).

Nous n'insisterons pas sur toutes ces conceptions qui n'ont plus maintenant qu'un intérêt historique, d'ailleurs restreint. Mais l'idée primitive de SCHAUDINN a persisté ; elle avait l'avantage d'expliquer de façon facile les longues périodes de latence de la maladie sans disparition de l'infection. L'interprétation comme formes de résistance, des granules apparaissant sur les spires ou à leur extrémité n'avait par comparaison avec les spores bactériennes rien d'invraisemblable ; on pouvait logiquement admettre que l'enroulement en boule, en diminuant la surface du parasite lui permettait de mieux se protéger contre les actions

(1) GASTOU a repris, il y a quelques années, cette idée. Plus récemment NYKA considère aussi qu'il y a une forme « filamenteuse » du spirochète.

défavorables du milieu et en particulier contre les anticorps ; aussi cette idée a-t-elle été reprise souvent, et bien des observateurs rencontrant ces formes n'ont pu s'empêcher d'y voir des formes de résistance. C'est le cas de TRUFFI qui, dès 1913, reprenait les vues de SCHAUDINN. Mais, celui qui, peut-être, a le plus développé cette idée, c'est MEIROWSKY, qui d'ailleurs croit à une nature végétale des spirochètes. Pour lui, les corpuscules ainsi formés ont une structure interne dans laquelle il reconnaît des grains chromatiques, grâce à ses procédés de coloration vitale ; ces corpuscules peuvent se multiplier et d'eux peuvent sortir des spirochètes. Certains auteurs, comme PLOEGER et ANTONI, et LEIPOLD apportent des observations qui sont en faveur de ces vues. HOFFMANN, par contre, oppose que, soit par l'examen au fond noir, soit par des colorations faites avec une stricte technique, on ne peut rien observer d'analogue pour ces corpuscules ; l'analogie souvent alléguée avec les corpuscules de LEISHMAN ne peut d'ailleurs, d'après ce que nous avons vu plus haut apporter aucune précision.

ROUKAWISCHNIKOFF (1929) pense que pendant la période négative de la syphilis le virus diffuse déjà partout sous la forme de corpuscules sphéroïdaux qu'il aurait pu mettre en évidence dans le sang et qui sont susceptibles de se transformer dans certaines conditions en spirochètes. Mais c'est surtout dans ces toutes dernières années que l'idée du cycle évolutif a été développée dans toute une série de travaux dus à LEVADITI et son école.

Pour lui, le spirochète n'est qu'un des stades du virus syphilitique qui, au cours de son évolution pourrait présenter trois phases : une phase spirochétienne ; une phase granuleuse ; une phase invisible. La phase granuleuse est représentée par les granulations que tant d'auteurs ont rencontrées, mais surtout par les plus petites, celles qui sont aux limites de la visibilité et que l'on rencontre parfois

nombreuses dans certains tissus spécifiques ; elles représenteraient la phase préspirochétienne du virus ; les granulations les plus fines accroîtraient leur taille ; les granules les plus gros se transformeraient à leur tour d'abord en petits spirochètes fins (formes jeunes) qui grandiraient et deviendraient plus riches en ondulations ; les formes granuleuses dérivées des spirochètes adultes représenteraient aussi la transition vers la phase invisible, ultra-microscopique ; de plus en plus petites, elles cesseraient d'être perceptibles sans cesser d'ailleurs d'être virulentes.

Ainsi, à l'idée déjà soutenue et conservée d'ailleurs par LEVADITI de granules, forme de résistance pour le virus entre infection primitive et rechutes contre l'action des médicaments s'ajoute la notion nouvelle de granules, forme de transition entre le spirochète et une phase virulente invisible. L'admission de cette phase invisible explique, elle, certaines particularités qu'ont révélées les recherches expérimentales d'infection de divers animaux (infections latentes ou syphilis inapparente) et l'absence fréquente de parasites dans la neurosyphilis (paralysie générale) ; nous développerons d'ailleurs plus loin la valeur de ces arguments (1).

P. LÉPINE admet après LEVADITI, la transformation infravisible des granules : « Ces formes granulaires du tréponème, dit-il, sont remarquables par leur constance au sein de lésions très virulentes, et par leur situation généralement intracellulaire. Tout semble indiquer, du reste, à l'examen des préparations imprégnées, que l'évolution ne s'arrête pas avec ce que l'on voit, et que les granulations les plus fines sont prolongées par d'autres plus fines en-

(1) LEVADITI et LI-YUAN-PO ont étendu ce mode de cycle évolutif aussi à *S. pertenuis* (pian) et *S. cuniculi* (spirochètose spon-tanée du lapin).

core, et qui nous échappent totalement. » Ce stade invisible, pour l'auteur, est de beaucoup le plus important, c'est le seul même qui soit virulent, le spirochète ne représenterait qu'une forme visible mais non pathogène du virus, un témoin inoffensif.

A vrai dire une telle conclusion apparaît de prime abord, difficile à prouver, car, même si l'on admet l'existence d'un ultra-virus syphilitique, il ne sera pas aisé au point de vue pathogénicité de faire dans chaque cas le départ entre ce qui revient au virus invisible d'une part et au spirochète d'autre part. P. LÉPINE se base surtout pour cela sur la non-pathogénicité des cultures de *S. pallida* et nous verrons bientôt la valeur de cet argument ; pour le reste, il reprend les faits déjà pris comme base par LEVADITI et collaborateurs et tirés des infections inapparentes et de la paralysie générale.

Mais, avant d'aborder l'examen détaillé de ces faits, nous voudrions tout d'abord passer en revue ce que l'expérimentation nous a révélé sur *S. pallida* en ce qui concerne une qualité que l'on considère généralement comme en relation avec l'invisibilité, c'est-à-dire la filtrabilité.

Les premières expériences sont déjà bien anciennes ; elles furent faites avant même que l'on découvrit le spirochète, en filtrant des sérosités de lésions syphilitiques ou des organes broyés. KLINGMÜLLER et BAERMANN s'inoculèrent à eux-mêmes un tel filtrat sans résultat ; mêmes essais négatifs de METSCHNIKOFF et ROUX sur chimpanzés. CASAGRANDE et DE LUCA filtrèrent de la sérosité de chancre et inoculèrent le filtrat à six personnes, soit par scarifications cutanées, soit par injections intramusculaires ; il n'en résulta ni infection, ni immunité, car, par la suite, deux des individus contractèrent une syphilis naturelle. Divers essais de UHLENHUT et MULZER restèrent également sans résultat. JANCKE employa des organes broyés de fœtus hé-

rédo-syphilitique, et avec le broyat obtenu à travers un Berkefeld et sous pression aurait provoqué une kératite chez un singe inoculé ; deux tentatives faites à partir du chancre restèrent par contre négatives. Plus récemment, notons encore les expériences négatives de LEVADITI, SCHÖEN et SANCHIS BAYANI, de BESSEMANS et DE GEEST. Sauf donc l'unique cas, qui, il faut le dire, n'est pas très concluant, de JANCKE, on n'a pu obtenir de filtration du virus syphilitique.

Mais, à proprement parler, il n'y a pas d'arguments ni pour ni contre une phase invisible à attendre des expériences de filtration. Nous avons, en effet, vu plus haut, à propos des spirochètes en général que les résultats en étaient contradictoires ; celui de tous qui a été le plus soumis à cette épreuve est *Spirochæta-ictero-hæmorrhagiæ*, parce qu'on a pu le cultiver de façon suivie et que c'est surtout avec des cultures que l'on peut tenter la filtrabilité d'un germe. Or, avec ce spirochète, les résultats ont été tantôt simplement négatifs, tantôt positifs, mais dans ces cas alors on avait filtré sous pression ou bien la valeur du filtre employé était douteux ; les spirochètes sont des organismes minces, très mobiles et flexibles ayant toutes facilités pour s'engager à travers les pores des filtres et les franchir. Pour KABESHIMA, ZUELZER, WALSH, ce sont bien des spirochètes qui passent et non des granulations. Il en est de même avec *S. duttoni* (TODD). La filtrabilité, quand elle est observée, ne prouve donc pas par là-même, l'existence d'un stade invisible.

Inversement, la non-filtrabilité n'en prouve pas l'inexistence. A JAHNEL, PRIGGE et ROTHERMUNDT qui, à sa conception de la phase invisible de *S. pallida* lui objectent les expériences négatives de filtration, LEVADITI et coll. (1933) répondent avec raison que filtrabilité et infra-visibilité ne vont pas de pair et que si, comme ils le pensent la forme

infra-visible est localisée à l'intérieur des cellules, il est facile de comprendre qu'elle ne puisse franchir les filtres.

Bornons-nous donc à constater avec BESSEMANS que, si l'expérimentation ne s'oppose pas ici à l'existence d'une forme infravisible, elle n'apporte du moins aucun argument en sa faveur.

CHAPITRE V

LES SPIROCHETES DE CULTURE ET LEUR VIRULENCE

Dès la découverte de *Spirochæta pallida*, on s'efforça d'en obtenir des cultures ; les essais restèrent pendant longtemps infructueux ; divers auteurs obtinrent sans plus une conservation plus ou moins prolongée, grâce à des milieux et des techniques très diverses (HOFFMANN et BEER ; KRAUS, LEURIAUX et GEETS, VOLPINO et FONTANA ; LEVADITI et MAC INTOSH ; MÜHLENS et LOHE, etc...). Cependant, MÜHLENS réussit, en anaérobiose et avec un milieu composé de sérum gélosé à obtenir en culture pure le spirochète buccal, *S. dentium*, donnant ainsi une technique qui allait servir de base pour le spirochète de la syphilis.

SCHERESCHEWSKY, en 1909, réussit à obtenir celui-ci en cultures véritables, repiquables, mais impures (1) ; c'est la méthode des cultures mixtes. Si, par la suite, quelque expérimentateurs ont réussi, fort rarement d'ailleurs, l'isolement direct du spirochète en culture pure (GRÜTZ, entre autres), c'est là un fait absolument exceptionnel et l'on peut dire que toutes les techniques de culture de *S. pal-*

(1) Il ne peut être question d'entrer ici dans les détails des techniques suivies pour les cultures, ni de la composition des milieux employés ; nous n'envisagerons que les résultats généraux obtenus et seulement en ce qui concerne l'identité et la virulence des spirochètes cultivés.

lida tendent à obtenir d'abord ce germe, à partir des lésions, en culture mixte, puis à arriver à sa séparation.

Cette « purification », MÜHLENS fut le premier à l'obtenir en 1909, après d'innombrables échecs. W.-H. HOFFMANN continuant ses recherches réussit à isoler ainsi plusieurs souches ; d'autres auteurs eurent aussi, de même des succès (SHMAMINE, SOWADE, ARNHEIM, TOMASCZEWSKI, NAKANO, PROCA, DANILO et STROE, SCHERESCHEWSKY, BAESLACK, etc.).

Mais les travaux de NOGUCHI (1911) établirent une technique générale valable non seulement pour *S. pallida*, mais applicable à presque tous les spirochètes ; il montra l'avantage des cultures anaérobies en milieu liquide et avec l'addition d'un fragment de tissu animal frais et stérile. Il obtenait la purification de la culture mixte de départ par filtration sur bougie Berkefeld, que les spirochètes, seuls, traversent sans pression, en environ cinq jours. NAKANO, BAESLACK, BAESLACK et KEANE réussirent également par des techniques analogues.

Pour la purification des cultures de départ, on a eu recours à des moyens très variables : SOWADE, LICHATSCHIEFF ont employé l'action antiseptique de l'alcool ; WILKES-WEISS et WEISS, divers produits : tricrosol, acide trichloracétique, formol ; les mêmes auteurs ont eu recours aussi aux radiations ultraviolettes auxquelles le spirochète est moins sensible que les bactéries ; BRONFENBRENNER a utilisé des solutions de salvarsan et des colorants d'aniline ; récemment, VASARHELYI n'a pu obtenir de purification par les antiseptiques mais a eu cinq souches pures en éliminant les bactéries par un bactériophage.

Ainsi, par des procédés divers ont été cultivés dans un nombre de cas actuellement déjà assez élevé des spirochètes, que chacun des expérimentateurs considère être *S. pallida*. Mais les caractères des cultures obtenues sont-ils concordants ?

Au point de vue de l'aspect des colonies, les descriptions s'accordent, mais il n'est peut-être pas inutile de dire que certaines espèces spirochéliennes autres, et en particulier, *S. dentium* donnent des colonies de caractères très analogues. Une divergence existe au sujet de l'odeur. Pour NOGUCHI et la plupart des autres expérimentateurs (ARNHEIM, TOMASCZEWSKI, NAKANO, SHMANINE, REITER, etc.), les cultures en milieu, soit liquide, soit solide, sont entièrement dépourvues d'odeur ; les cultures mixtes de SCHERESCHEWSKI dégageaient une forte odeur d'hydrogène sulfuré qu'on pouvait attribuer aux bactéries d'accompagnement ; mais pour MÜHLENS, les cultures pures ont aussi une forte odeur ; W. H. HOFFMANN fit la même constatation, mais seulement pour les cultures sur sérum et non pour les cultures sur gélose. SOWADE observa avec ses souches une odeur qu'il compare à celle du blanc d'œuf chaud.

Comment se présente au microscope le spirochète des cultures ? Quand la culture vient de partir, il n'y a pas de différence entre le spirochète qu'on y observe, soit vivant, soit coloré et celui des tissus ; mais au fur et à mesure des repiquages et, pour chaque tube, au fur et à mesure qu'il vieillit, apparaissent des formes moins typiques et se développe un polymorphisme net.

A côté de spirochètes de la taille normale, on peut en noter de très petits et fins et par contre des formes géantes (ces dernières surtout en milieu liquide) ; l'enroulement en spirale montre de grandes variations, on peut voir des tours de spires serrés, d'autres lâches, leurs dimensions sont souvent irrégulières ; l'épaisseur du spirochète est aussi très inégale ; la colorabilité même présente de grandes variations : beaucoup d'individus se colorent par le Giemsa, beaucoup plus intensément que dans les tissus, d'autres, par contre, restent très pâles, et il en est de même avec les imprégnations argentiques. On observe beaucoup de formes en division ; ZUELZER a signalé des divisions

multiples où l'on voit trois ou quatre ou de plus nombreux individus encore attenants.

Edm. HOFFMANN a montré que ce polymorphisme était lié au milieu de culture. Dans les milieux solides ou complètement liquides ce polymorphisme est intense au point de donner des formes à peine reconnaissables pour des spirochètes ; ce sont les milieux demi-solides (*halbstarre*) qui conservent le mieux l'aspect du spirochète ; leur longueur moyenne jusqu'au vingtième jour est de 16 μ , avec variations de 4,75 à 67,15 μ sur milieu solide ; sur milieu liquide, on a un grand nombre de formes dépassant 22 μ ; la largeur moyenne est de 0,25 μ en milieu liquide et de 0,28 μ à 0,30 μ sur milieu solide. Les mouvements dépendent aussi du milieu employé ; c'est encore avec les milieux demi-solides qu'ils se rapprochent le plus de ceux des spirochètes des tissus.

Dans les cultures âgées, on voit aussi survenir en nombres croissants des formes irrégulièrement spiralées et présentant des renflements granulaires, des formes en anneaux ou avec un bouton terminal (*Knospen*) et les granulations dont nous avons parlé plus haut, sur lesquelles NOGUCHI avait attiré l'attention, et qui ont été interprétées par les uns comme traduisant la dégénérescence des cultures, par les autres comme représentant le stade granulaire du cycle évolutif.

SCHERESCHEWSKY, dès le début de ses cultures mixtes avait déjà noté ce polymorphisme qui s'accroît avec le temps. Il distinguait un type « *refringens* » représenté par les éléments les plus larges avec des spires relâchées et aplaties et le type « *pallida* » mince avec spires serrées. Il voyait dans ses milieux le premier type prédominer au début puis faire progressivement place au second. MÜHLENS avec ses cultures pures, a bien observé les deux mêmes types, mais avec une répartition inverse : pour lui, c'est le type *refringens* qui s'accroît en nombre avec le temps ;

mais il les retrouve toujours tous deux dans les repiquages successifs de souches diverses ; aussi ne pense-t-il pas qu'il y a, comme le croyait SCHERESCHEWSKY, transformation d'un type dans l'autre mais simple concomitance de ces deux types avec prédominance progressive de l'un d'eux. ARNHEIM, toutefois, croit bien, comme SCHERESCHEWSKY à des passages possibles entre ces deux types et SHAMINE de même ne veut voir en eux que deux formes du spirochèète de la syphilis ; il pense même que le *Spirochæta refringens* n'est qu'une forme évolutive du *S. pallida*, ainsi d'ailleurs que certaines bactéries qu'on rencontre associées à lui dans les lésions ; cette dernière proposition est actuellement insoutenable.

Certaines particularités biologiques éloignent aussi les spirochèètes des cultures de ceux des tissus. Nous avons vu que ces derniers supportaient assez bien les températures basses mais que celles, peu élevées, de l'ordre de 41°, leur étaient particulièrement nocives ; or, d'après ARNHEIM, ses cultures pouvaient supporter pendant cinq minutes une température de 60° ; ZETTNOW, fit des constatations analogues ; Edmund HOFFMANN nota que ses cultures étaient tuées par une exposition de 20 minutes à 60° mais conservaient leur vitalité à 50°. Pour BRONFENBRENNER et NOGUCHI, ils peuvent même supporter des températures plus élevées, si on les met à l'abri d'autres conditions nocives venant de la lumière, de l'oxygène, etc. ; ils observent ainsi que la sensibilité à la chaleur est variable avec les souches, mais que les cultures peuvent supporter sans dommage une exposition à 45° pendant plusieurs heures.

Divergences aussi, dans l'action de certaines substances chimiques auxquelles les spirochèètes de culture paraissent beaucoup moins sensibles que ceux des tissus, par exemple l'action du salvarsan qui, non seulement, n'est pas empêchante mais, au contraire, d'après KRANTZ, nettement favorisante ; de même l'antiformine, à laquelle les

spirochètes tissulaires sont très sensibles n'a à peu près pas d'action sur ceux des cultures qu'une solution à 50 0/0 ne tue pas en plusieurs heures.

Plus intéressante et plus importante encore est la question du pouvoir pathogène des spirochètes de culture. « Tous les auteurs, dit P. LÉPINE, qui ont isolé en culture des souches de tréponèmes pâles, ont remarqué que ceux-ci perdaient dès l'isolement ou les premiers repiquages, tout caractère pathogène. Morphologiquement identiques aux tréponèmes humains, dont ils dérivent, les tréponèmes cultureux se montrent incapables de syphiliser l'animal. » C'est là un des arguments qui, pour LÉPINE, prouvent que le spirochète n'est pas virulent, tandis que sa phase invisible l'est. Remarquons tout d'abord une chose : pour bien des auteurs, les granulations que l'on voit survenir dans les cultures et qui sont particulièrement abondantes dans les vieilles sont des phases du cycle évolutif dans les cultures, correspondant à celles du cycle décrit dans les tissus et que LÉPINE admet comme telles; logiquement donc l'organisme doit exister dans les cultures également sous sa forme invisible et on ne voit pas alors pourquoi celles-ci ne sont pas virulentes. Mais, tenons-nous-en à l'argument tel que le formule LÉPINE ; examinons-en tout d'abord la réalité et discutons-en la valeur ainsi que l'a déjà fait rapidement BESSEMANS en 1932.

Avec leurs cultures en sacs de collodion, LEVADITI et Mac INTOSH n'avaient eu que des inoculations non suivies de succès ; il en fut de même pour SCHERESCHESKY avec ses cultures mixtes, et pour MÜHLENS avec les siennes ; toutefois, la première souche pure de cet auteur se montra pathogène au soixante-dix-septième passage entre les mains de W. H. HOFFMANN ; ce dernier auteur isola aussi des souches qui donnèrent des infections aux animaux d'expérience ; BRÜCKNER et GALASESCO, avec des cultures impures de deuxième passage, obtinrent chez le lapin une

orchite avec lésions riches en spirochètes ; SOWADE, par injections intracardiales et intrahépatiques de cultures mixtes, de première et deuxième génération, provoqua chez le lapin des phénomènes de syphilis généralisée ; DOHI et SAYA eurent le même résultat avec l'injection intracardiale ; TOMASCZEWSKI, également en inoculant de même façon une culture mixte de quatrième génération ; avec une culture pure de première et deuxième génération, NOGUCHI réussit à infecter des lapins et des singes ; mais, plus tard, avec une de ses souches, LEVADITI et DANULESCU n'obtinrent que des échecs. Par la suite plusieurs auteurs réussirent à inoculer avec succès des lapins : NAKANO, SHMAMINE, WASSERMAN et FICKER, BAESLACK. IGRSHEIMER, en injectant dans la carotide du lapin des cultures pures ou mixtes, détermina des troubles oculaires, qu'il rapporta à la syphilis mais où cependant il ne put observer de spirochètes ; MÜLZER et NOTHHAAS avec un passage élevé d'une souche due à REITER, déterminèrent chez des lapins des orchites typiques dont ils firent sur cette espèce cinq passages successifs ; l'infection ne présenta rien de particulier et ces auteurs utilisèrent même ces animaux pour des expériences de surinfection ; plus récemment VASHARELYI obtint encore des infections de lapins avec des souches à leur cinquième passage (1).

Les résultats de beaucoup de ces expériences peuvent évidemment être à bon droit contestés. Pour un certain nombre, la nature des lésions observées n'a pas été suffisamment vérifiée ; des rétrocultures n'ont pas été faites ;

(1) On ne saurait vraiment faire entrer en ligne de compte les modifications sérologiques (Wassermann positif) produites chez les lapins par injection de cultures, en dehors de toute lésion observable (BESSEMANS et DE GEEST) ; la réaction de Wassermann n'a en effet chez le lapin qu'une signification très relative (BESSEMANS et DE POTTER). Il ne saurait être question non plus de la production de précipitines (ZINSSER et collab.) par injection de cultures.

cela jette une suspicion surtout sur les anciennes expériences faites alors qu'on n'avait pas eu encore l'attention attirée sur la spirochétose spontanée du lapin ; on peut remarquer aussi que pour la plupart la souche était encore près de l'isolement.

Mais ces critiques ne sauraient s'appliquer à toutes ; des résultats positifs ont été aussi obtenus avec des souches ayant déjà eu de nombreux passages (HOFFMANN, MÜLZER et NOTHHAAS, par exemple) ; enfin, l'examen attentif a été souvent fait et le spirochète constaté ; dans certains cas même des rétrocultures en ont été faites (W. H. HOFFMANN, MÜLZER et NOTHHAAS).

Il ne nous est donc pas permis de conclure que les cultures ne sont pas virulentes, mais seulement qu'elles le sont rarement et en général au début de l'isolement.

On a cherché à expliquer ce fait (ARNHEIM ; NOGUCHI ; STEINER ; ECKER et GAMMEL), en admettant que la culture qui agit déjà sur la morphologie du spirochète agissait aussi sur sa virulence ; le fait n'est pas, en lui-même, impossible et on l'observe effectivement avec certains micro-organismes, les trypanosomes pathogènes en particulier (1) ; mais il est une autre explication plus simple et selon toute vraisemblance, plus exacte, c'est que dans la grande majorité des cas on n'avait pas dans les cultures affaire avec *Spirochæta pallida*.

Il est peu de ces cultures pour lesquelles un doute ne se soit ensuite élevé au sujet de l'identité du spirochète isolé. Pour NOGUCHI, ni MÜHLENS, ni W. H. HOFFMANN n'ont eu entre leurs mains une vraie culture de *S. pallida* ; W. H. HOFFMANN ensuite a contesté l'identité des cultures de SOWADE ; LEVADITI, à son tour, celles de NOGUCHI. Le doute

(1) Cependant les spirochètes de la récurrente donnent des cultures à la fois d'identité certaine et de virulence constante qui se maintient à travers un nombre considérable de passages.

s'est étendu à toutes et des discussions des Congrès de Vienne en 1913 et en 1927, comme de l'étude du « Committee on Research on Syphilis », il ne résulte aucune certitude que l'on ait réellement cultivé le spirochète de la syphilis ; il est possible toutefois que l'on ait parfois obtenu cette culture mais en association avec des germes morphologiquement très voisins comme les *pseudo-pallida*, sur lesquels E. HOFFMANN a depuis longtemps attiré l'attention et dont THIRY, plus récemment, a signalé la fréquence dans les lésions humaines ; tant que le vrai *pallida* survit dans les cultures, elles restent pathogènes, mais rapidement le *pseudo-pallida* qui lui est associé, étouffe sa croissance et l'on a une culture devenue entièrement avirulente ; cela explique aussi ce polymorphisme intense du spirochète dans les cultures ; l'apparition notée depuis si longtemps du type *refringens* et enfin les nombreuses modifications des caractères biologiques. Un fait parle singulièrement en faveur de cette vue : parmi les rares expériences paraissant vraiment probantes, figurent, nous l'avons vu, celles de MÜLZER et NOTHHAAS ; ils ont obtenu avec une souche déjà ancienne de REITER, par inoculation intratesticulaire au lapin, une orchite circonscrite ; les spirochètes que l'on y observait étaient des spirochètes typiques fins, à spires régulières et serrées ; or, dans les cultures, la plupart étaient des individus gros et à spires irrégulières. Il est donc possible que l'on ait obtenu parfois en culture impure le spirochète de la syphilis et que dans la grande majorité des cas on ait pris pour lui un germe d'aspect identique. Telle est la vue soutenue par divers auteurs, en particulier LEVADITI, E. HOFFMANN, BESSEMANS. Les saprophytes du type *pallida* sont si nombreux et si répandus, que l'on a plus de chances de tomber sur eux que sur le vrai parasite ; ils poussent d'ailleurs avec une bien plus grande facilité relative (KAST et KOLMER) ; et nous ne disposons à la fin du compte d'aucun critérium pour juger que les cultures sont

pures puisque nous n'avons à notre disposition que la seule morphologie qui s'avère insuffisante.

De tout cela, il résulte que nous ne possédons pas encore un procédé véritable de culture de *S. pallida* (1) ; que nous n'avons même pas encore actuellement un moyen de savoir si c'est bien lui que nous cultivons ; mais du moins il n'y a, dans les résultats incomplets et discutables déjà obtenus, rien qui soit en faveur d'une non-pathogénicité de la forme spiralée, ni non plus de l'existence d'un cycle évolutif avec phase invisible.

(1) Il est intéressant de constater les mêmes difficultés avec le spirochète du pian. NOGUCHI le cultiva, puis BAERMANN qui ne put l'obtenir en série ; peut-être s'agissait-il aussi d'un pseudo-pallida. Avec le spirochète du lapin (*S. cuniculi*), de nombreux auteurs n'eurent que des échecs (JACOBSTHAL, SCHERESCHEWSKY et WORMS, NOGUCHI, BESSEMANS et DE GEEST ; ADAMS, CLAPPEL et MAC CLUSKIE). Seul SEITZ a obtenu quelques succès (2 générations d'une culture impure).

CHAPITRE VI

LE SPIROCHETE DANS LA NEURO-SYPHILIS

Lorsque l'on découvrit le spirochète de la syphilis, il y avait déjà longtemps que la clinique avait attiré l'attention sur la liaison qui existe entre la syphilis et certains accidents nerveux tels que tabès et paralysie générale ; mais on ne pouvait obtenir ainsi que des probabilités, si grandes fussent-elles. D'ailleurs, la longue incubation qui précède ces accidents avaient établi la notion qu'il fallait voir en eux, non l'extension du virus lui-même au système nerveux, mais une action indirecte, un retentissement d'une infection localisée ailleurs ; quelque chose, toutes proportions gardées, comme les paralysies que produit la diphtérie ; c'est ce que l'on nommait la parasymphilis. Certes, quelques psychiatres voulaient déjà voir une liaison plus directe ; HIRSCHL, par exemple, qui avait noté la fréquence des réactions méningées au cours de la période secondaire y voyait la possibilité d'un point de départ inflammatoire pour les centres et il écrivait dès 1896, cette parole prophétique : « Si cette hypothèse est vraie, nous devons observer aussi dans le cerveau le micro-organisme de la syphilis. » Aussi, dès la découverte du spirochète, on se livra de toutes parts à sa recherche dans le cerveau des paralytiques généraux, mais on n'eut pendant longtemps que des déceptions, ce qui renforça pour un moment la thèse de la parasymphilis.

Ces échecs (ceux de CATOLA ; MARINESCO et MINEA ; LEVADITI ; A. MARIE ; STANZIALE, et sans doute de beaucoup d'autres auteurs qui ne les ont pas publiés), nous en comprenons maintenant facilement la cause : ils relevaient avant tout de la technique ; les méthodes d'imprégnation argentique n'étaient pas alors suffisamment au point pour une recherche aussi délicate. Ce n'est qu'en février 1913 que NOGUCHI et MOORE publièrent la première découverte positive ; peu après NOGUCHI en annonça d'autres, puis de nombreux auteurs : MARINESCO et MINEA ; A. MARIE, LEVADITI et BANKOWSKI ; SIOLI, etc... La paralysie générale, avec cette constatation ne peut plus reconnaître d'autre cause étiologique que l'infection même du cerveau par le spirochète ; celui-ci, toutefois, y présente certaines particularités biologiques un peu spéciales.

La recherche du spirochète dans le cerveau peut se faire par diverses méthodes :

A frais : on broie aussi finement que possible un petit fragment d'écorce cérébrale dans la solution salée physiologique et l'on examine sur fond noir ; le fragment cérébral peut être prélevé dans une autopsie aussi peu tardive que possible, ou bien il peut être pris chez le vivant grâce à la véritable biopsie que permet la trépano-ponction (méthodes de NEISSER et POLLACK ; BÉRIEL et DURAND ; P. LÉPINE).

En frottis : un fragment d'écorce prélevé de même que précédemment est étalé sur lame ; on peut utiliser les techniques habituelles : méthodes négatives (encre) ; Giemsa qui colore fort bien (JAHNEL, SIOLI, VALENTE, BROCK), contrairement à l'assertion de FORSTER et TOMASZEWSKY, qui voyaient dans la non-colorabilité par le Giemsa un caractère spécial des spirochètes de la paralysie générale ; on peut encore utiliser la méthode de FONTANA-TRIBONDEAU ou l'encre de LÖEFFLER.

Le procédé des frottis est, pour la recherche des spiro-

chètes bien inférieur au fond noir ; c'est cette dernière technique que JAHNEL préconise et il ne fait de frottis que si le fond noir a révélé de nombreux micro-organismes.

Dans le tissu même : cette méthode a l'avantage d'indiquer la situation du spirochète par rapport aux éléments tissulaires, mais l'inconvénient d'exiger les manipulations longues et délicates de l'imprégnation argentique ; cette technique a, il est vrai, été singulièrement simplifiée par DIETERLE, dont le procédé est applicable directement sur les coupes. Grâce au perfectionnement progressif des méthodes à l'argent, la lecture des coupes est devenue facile et leur valeur diagnostique est très grande ; à ce dernier point de vue, elles surpasseraient même, pour LEVADITI, l'examen direct sur fond noir.

La morphologie du spirochète intracérébral ne révèle rien que nous n'ayons déjà vu.

A frais, le spirochète a le même aspect que dans les lésions syphilitiques ordinaires ; sa motilité est très variable ; parfois, ses mouvements sont très actifs, parfois au contraire ralentis, ou bien même il est immobile.

Dans les frottis, l'aspect est encore le même que dans les autres tissus ; on y trouve les formes typiques à spires serrées et régulières et les mêmes formes atypiques que nous avons déjà vues : formes droites, type Fouquet ; formes enroulées, en anneaux, etc. ; on voit aussi des individus moniliformes ou présentant des granulations sur leur corps.

Dans les coupes de cerveau, on trouve encore la même variation de taille et d'aspect qu'avaient montré les autres tissus ; on retrouve à côté des formes habituelles, les diverses catégories de formes atypiques. L'épaisseur des individus est variable ; on en trouve aussi bien des minces que des épais. La morphologie du spirochète de la paralysie générale ne permet pas d'établir un type qui lui soit caractéristique.

Plus peut-être encore dans le cerveau que dans les autres organes, l'attention a été attirée sur les formes atypiques. SPRENGER signale, surtout dans le voisinage des vaisseaux, des spirochètes très longs (25 à 30 spires) et minces ; nous avons déjà vu que de telles formes qui représentent en réalité plusieurs individus en division avaient été rencontrées ailleurs. BRAVETTA voit des individus fins et courts, d'autres fins et très longs, d'autres courts et gros, enfin des individus granuleux ; il pense à un cycle évolutif du spirochète. BERTOLUCCI insiste sur les formes présentant des boucles à leur extrémité, les formes en anneau et celles présentant des granulations ; les spirochètes sont généralement situés à la périphérie des cellules, mais parfois on peut en voir à l'intérieur ; pour PACHECO E SILVA, au contraire les tréponèmes ne sont jamais intracellulaires, ils se bornent à entourer la cellule nerveuse ; cet auteur voit aussi des formes en bâtonnets et des formes granuleuses. MANOUÉLIAN, par contre, voit des spirochètes typiques ou non dans le cytoplasme des cellules nerveuses. Pour JAHNEL, les formes atypiques, dans la paralysie générale, sont de deux sortes : les formes d'enroulement : anses, anneaux, trèfles, nœuds divers ; et les formes de dégénérescence. Sur la signification de la première catégorie, JAHNEL ne conclut pas, mais il a observé que ces formes d'enroulement sont parfois particulièrement nombreuses en certaines régions des préparations, si bien qu'il est enclin à y voir le résultat d'une réaction locale ; ce phénomène de l'enroulement apparaît en effet chez *Spirochæta anserina* quand il est mis en présence de sérum de poule immunisée ; dans la seconde catégorie, il range des individus dont le périplaste s'est rassemblé à une extrémité laissant un axe visible, droit ou spiralé ; ce sont les formes que HAUPTMANN a nommé « ombres de spirochètes » (*Spirochätenschatten*) et croit être des formes jeunes ; pour JAHNEL, ce sont plutôt des formes mortes ou qui, pour une

raison non déterminée ont perdu leur argentaffinité ; il met aussi dans le même groupe des individus épais et courts, et des formes avec granulations. Pour LEVADITI, ANDERSON, SELBIE et SCHÖEN et LEVADITI et LI-YUAN-PO, les formes en anneaux, les formes à granulations et les granulations isolées dont la taille varie jusqu'aux limites de visibilité sont des stades du cycle évolutif du spirochète et ce dernier ne représente que « le terme ultime de l'évolution du virus syphilitique dans le névraxe ».

Ainsi, nous retrouvons dans le cerveau, la forme typique du spirochète et les mêmes formes atypiques que précédemment, donnant lieu encore ici aux deux mêmes catégories d'explication.

Les recherches ont donc établi que le spirochète existe dans le cerveau des paralytiques généraux, mais y est-il toujours ?

NOGUCHI, dans l'ensemble de ses recherches portant sur des autopsies, l'avait mis en évidence dans seulement 25 0/0 des cas ; JAHNEL, par examen sur coupe arrive à un chiffre voisin, mais par l'examen sur fond noir l'élève jusqu'à 50 0/0 ; FORSTER et TOMASZEWSKI par ponction sur le vivant arrivent à 40 0/0 de succès ; VALENTE, par le même procédé atteint 70 0/0, et ce chiffre est déjà très beau si l'on songe à la minime quantité de tissu exploré ; LEVADITI, MARIE et BANKOWSKI rencontrent presque à coup sûr des spirochètes chez les malades morts d'ictus.

Nous avons nous-même effectué la recherche du spirochète dans l'écorce cérébrale de cinq paralytiques généraux avec prélèvement dans des régions diverses :

Ri... : gyrus rectus droit ; gyrus rectus gauche ; lobe frontal gauche.

X... : seconde frontale gauche ; gyrus rectus gauche ; pariétale ascendante gauche.

La... : première frontale droite ; première frontale gauche.

Cu... : gyrus rectus gauche ; première frontale gauche.

Br... : première frontale droite ; première frontale gauche.

L'imprégnation argentique était faite en masse par la méthode de LEVADITI et MANOUÉLIAN. Malgré l'examen de nombreuses coupes, nous n'avons pas été assez heureux pour rencontrer des spirochètes.

D'ailleurs, de nombreux chercheurs, plus expérimentés que nous, quoique opérant dans de bonnes conditions et avec des techniques éprouvées, n'ont eu, eux aussi, que des résultats négatifs. Aussi MARCHAND s'est-il demandé si le tréponème était bien l'agent de la paralysie générale où s'il n'y avait une autre forme, invisible, du virus, représentée en particulier par les nombreuses granulations argentaffines que l'on observe. Pour LEVADITI et collaborateurs, nous l'avons vu, ces granulations sont des formes du cycle évolutif précédant la phase invisible. Pour eux, celle-ci est certaine comme dans le cas de la spirochètose récurrente où le cerveau des souris est virulent, sans, disent-ils, renfermer de spirochètes.

Pour JAHNEL, qui avait déjà signalé, en 1919, ces formes dans le cerveau, ce sont simplement des formes de dégénérescence et quant aux plus fines des granulations, elles sont pour lui encore moins caractéristiques et rien ne permet, dans un tissu où les éléments argentaffines sont nombreux de les rattacher aux spirochètes plutôt qu'à tout autre chose. En outre, comme il le fait remarquer, si le spirochète peut présenter dans certaines conditions une grande diversité de forme il peut, peut-être aussi, présenter des variations d'autres qualités et en particulier de son affinité pour l'argent ; auquel cas il pourrait être présent dans les coupes sans cependant y avoir été rendu visible, ce qui expliquerait les résultats négatifs aussi bien que l'hypothèse d'une phase invisible. Mais, en réalité, comme il le remarque, la proportion d'ailleurs varia-

ble des succès par rapport aux échecs dans la découverte du spirochète chez les paralytiques généraux, n'a pas de quoi étonner tant il entre ici en jeu de facteurs différents : technique employée, accoutumance et patience de l'observateur, etc... Le résultat dépend aussi pour beaucoup de la région où a porté le prélèvement, car la répartition des spirochètes se fait presque toujours par foyers isolés ; il faut donc multiplier les ponctions et les faire porter surtout sur la région frontale ; le moment même auquel a été fait l'examen a aussi sur le résultat une influence considérable, car il y a certainement dans le nombre des spirochètes des variations constantes, plus marquées encore quand un traitement a été effectué (arsénicaux, malarithérapie). Mais, à la fin du compte, et même en multipliant les biopsies, il ne vient au microscope qu'une partie infinitésimale de l'écorce cérébrale, et cela amène JAHNEL à formuler cet adage de sagesse : « Une constatation négative ne nous permet pas de dire qu'il n'y avait aucun spirochète, mais seulement que leur nombre était inférieur à celui auquel l'observation avec nos méthodes microscopiques était encore possible. »

De toute façon, si l'on ne peut affirmer que le spirochète est toujours présent, il reste du moins acquis qu'il l'est très fréquemment ; or, l'expérimentation a permis de constater un fait troublant et qui sert justement d'argument à P. LÉPINE pour sa thèse du spirochète forme non pathogène du virus : « Il devient alors difficile, dit-il, d'expliquer l'échec constant de tous les auteurs (HOFFMANN, NONNE, NOGUCHI, MARINESCO et MINEA, GERBER et BENEDEK, PLAUT et MÜLZER, NICOLAU et GUIRAUD, etc...) qui ont cherché à syphiliser l'animal avec le tréponème des paralytiques généraux ». Notons qu'en effet les échecs de ces inoculations ont été très nombreux, mais ils n'ont pas été constants. Voici quelques succès des expérimentateurs : LANDSTEINER et POETZL obtinrent chez le singe des lésions dans lesquelles

ils ne purent d'ailleurs trouver de spirochètes ; NOGUCHI, deux fois sur six, obtint une orchite du lapin ; il ne vit pas de spirochète et ne put transmettre en série. BERGER obtint trois succès sur vingt essais faits avec des biopsies ; UHLENHUT et MÜLZER eurent un cas positif, ainsi que JAHNEL ; PERACCHIA réussit également ; NICHOLS et HOUGH n'eurent que des résultats douteux ; WILE, par contre, aurait réussi facilement : cinq succès sur six essais ; de même PFEIFFER : quatre inoculations positives sur sept.

De ces résultats positifs, un certain nombre prête à la critique ; on peut faire les mêmes reproches que nous avons déjà vus pour les inoculations de cultures : possibilité de confusion avec la spirochétose spontanée ; vérification parfois insuffisante de la nature des lésions produites ; absence de la recherche du spirochète et de la transmission au lapin en série ; il n'est d'ailleurs pas impossible, par contre, que celle-ci faite systématiquement dans tous les cas positifs ou non eût montré parfois l'existence d'infections inapparentes ; enfin, et dans le même sens, on peut dire que de nombreuses expériences négatives avaient été faites dans de mauvaises conditions pour la vitalité du spirochète. En résumé, si peu nombreux qu'aient été les succès, on ne peut nier qu'il y en ait eu et l'on ne peut parler, avec LÉPINE d'échec constant.

L'inoculation du liquide céphalo-rachidien des paralytiques généraux a d'ailleurs aussi fourni des résultats positifs à VOLK et PAPPENHEIM (une fois sur cinq), MATTAUSCHEK et VOLK, MARINESCO et MINEA, FRÜHWALD et ZALOZIECKI, ARZT et KERL (une fois sur trois), WILE, HOFF et POLLACK.

En définitive, l'inoculation du cerveau de paralytiques généraux, même quand on y constate la présence de spirochètes, s'est très rarement montrée suivie d'une infection de l'animal ; mais chez ces malades, ce n'est pas vrai seulement pour le cerveau, mais aussi pour le sang (très rares

succès contre très nombreux échecs) et aussi pour les ganglions lymphatiques (WORMS et SCHULZE).

Ce fait de l'atténuation de la virulence du spirochète chez les paralytiques généraux n'a pas encore reçu d'explication satisfaisante ; mais il serait dangereux de généraliser cette constatation et d'admettre qu'elle s'étend à la forme spirochétienne courante.

Il est encore un point des plus intéressants à considérer ; c'est la manière dont le spirochète peut parvenir au cerveau. Il est, en effet, certain que le tissu nerveux présente normalement une grande résistance au spirochète ; lorsqu'on inocule celui-ci directement dans les centres nerveux, les expériences d'UHLENHUT et MÜLZER ; RAIZISS et SÉVERAC ; LEVADITI, LÉPINE et SANCHIS-BAYARRI, TANI, SAÏTO et FUNADA ont montré qu'il en disparaît rapidement, sans produire de lésions mais qu'il se généralise ensuite dans l'organisme. Si l'inoculation se fait par une autre voie, le spirochète peut parvenir au cerveau (SCHLOSSBERGER, LÉPINE, LI-YUAN-Po) ; l'encéphale du singe se comporte de même, et celui de l'homme probablement aussi. En somme le névraxe laisse très difficilement le spirochète pulluler à son intérieur et si cette pullulation se produit néanmoins parfois (paralysie générale), c'est suivant LEVADITI pour deux raisons : « 1° le virus acquiert progressivement des qualités neurotropes nouvelles ; 2° la réactivité du névraxe n'est plus la même ». Le premier terme, notons-le, n'est pas en réalité une explication, mais seulement une constatation ; le second a plus de poids. Les expériences de TANI (1932) montrent, en effet, que le névraxe a contre le spirochète son système de défense propre et indépendant de la défense générale de l'organisme ; c'est vraisemblablement une modification allergique de ces réactions qui permet l'entrée du spirochète ; c'est ce qu'avait déjà soutenu MASSA (1930).

Mais, disent LEVADITI et collaborateurs « pour qu'il y ait contamination névraque, il faut, à notre avis, que le

virus ait accompli son cycle évolutif ailleurs que dans l'encéphale et la moelle épinière. Tout porte à croire que le germe est incapable de s'adapter d'emblée au névraxe sous sa forme spirochétienne négative ». A vrai dire cela constitue encore, en l'état actuel de nos connaissances, une hypothèse qui sera peut-être vérifiée plus tard, mais reste encore entièrement à démontrer.

La neurosyphilis nous montre donc des lésions où les spirochètes sont rares et dont la virulence est très faible, sinon nulle (ce qui est d'ailleurs aussi le cas des autres lésions somatiques tardives) ; elle ne nous apporte pas de preuve décisive de l'existence d'un stade invisible du virus syphilitique.

CHAPITRE VII

LES INFECTIONS EXPERIMENTALES INAPPARENTES

Au cours des dernières années, les recherches sur la syphilis ont révélé certaines conditions expérimentales dans lesquelles des organes où l'on ne pouvait déceler la présence de spirochètes se montraient néanmoins virulents à l'inoculation.

Dès 1909, TRUFFI et OSSOLA avaient montré que chez les lapins inoculés et porteurs de syphilomes scrotaux, les ganglions étaient virulents et que leur greffe à des animaux sains était presque toujours suivie de succès, et cela même quand on prélevait le ganglion avant l'apparition de toute manifestation au niveau du point d'inoculation. Par la suite de nombreux auteurs constatèrent cette infectiosité constante et précoce des ganglions lymphatiques (GRAETZ et DELBANCO ; EBERSON ; BROWN et PEARCE, KOLLE, FREI, BERGEL, etc...) ; cette infectiosité se manifeste encore après que tous les signes extérieurs de l'infection ont disparu, soit spontanément, soit après traitement ; elle existe même parfois quand l'infection de l'animal ne s'est traduite par aucun symptôme constatable ; chez le lapin, en effet, comme l'a montré A. NEISSER, cette infection peut parfois rester latente (infection inapparente, « stumme Infektion » de KOLLE) et n'être mise en évidence que par sub-inoculation à un autre animal. Cette infection latente peut exceptionnellement s'observer chez l'homme et le singe,

fréquemment chez le cobaye ; chez la souris et le rat, elle constitue la règle.

Il y a donc pour le virus syphilitique (sans vouloir présumer de la forme qu'il y revêt), un point d'élection spécial, pour sa conservation, dans les voies lymphatiques et en particulier dans les ganglions. Les recherches comparatives de BROWN et PEARCE sur les divers groupes ganglionnaires ont montré que chez le lapin, c'était le ganglion poplité qui manifestait le mieux cette propriété de conservation, ce qui fut ensuite confirmé par KOLLE, WORMS, UHLENHUT et GROSSMANN, MÜLZER et NOTHHAAS, REITER, etc... Dès le début, BROWN et PEARCE notèrent ce fait contradictoire que ces ganglions infectieux contenaient rarement des spirochètes ; ils ne les observèrent au fond noir que trois fois sur vingt-neuf examens. TRUFFI, auparavant, avait déjà fait la même remarque que répétèrent UHLENHUT et MÜLZER, TOMASCZEWSKY, BROWN (1) ; ce fait avait incliné TRUFFI à admettre qu'il pouvait y avoir dans les ganglions une forme invisible du virus. C'est l'idée que reprirent LEVADITI et ses collaborateurs, et qu'ils développèrent en étudiant les phases successives du phénomène.

Ils examinent des ganglions poplités de lapins porteurs de chancres scrotaux, par diverses techniques et n'y trouvent pas de spirochètes ; ils concluent que « le virus du tissu lymphatique du lapin revêt des formes inaccessibles à nos moyens de contrôle quoique parfaitement capables de se transformer en éléments spiralés dès l'instant que les tissus de l'animal-hôte se prêtent à une telle transformation ».

Cette transformation, on peut l'observer si l'on fait

(1) Même chez l'homme la découverte du spirochète n'est pas constante dans les ganglions inguinaux (SALREBY et GREENBAUM, WARTHIN et OLSEN, SÉZARY.

avec ces ganglions une greffe sous-scrotaie et que l'on suive les greffons ; voici alors ce qu'ils ont pu voir : dans une première phase qui dure trente à quarante jours, on ne rencontre dans ce greffon aucun spirochète ; puis (phase tréponémique), il y a pullulation brusque de spirochètes ; ceux-ci, extrêmement nombreux, ont tous les aspects typiques et atypiques que nous avons déjà vus ; les formes atypiques sont pour la plupart incluses dans des cellules géantes, des macrophages.

Pour expliquer de tels faits, il faut admettre, dit LEVADITI ou bien que l'absence des spirochètes dans le ganglion n'était qu'apparente, et alors il est étonnant qu'on n'en rencontre pas au moins quelques-uns et que leur apparition plus tard soit si explosive ; ou bien que le virus était sous forme infravisible et que le tréponème ne soit qu'une phase évolutive et c'est cette seconde alternative qu'il admet.

De nouveaux arguments lui sont encore fournis par la syphilis expérimentale des souris ; cet animal fait une généralisation sans manifestation extérieure apparente de l'infection (KOLLE et SCHLOSSBERGER ; P. LÉPINE ; LI-YUAN-PO ; LEVADITI, SCHÖEN et VAISMAN) ; mais l'inoculation au lapin des organes de la souris permet de provoquer chez cet animal, après une période d'incubation assez longue des manifestations typiques. Pendant longtemps, on ne put mettre en évidence dans la souris de spirochètes et l'hypothèse de la phase infravisible recevait ainsi l'appui d'un argument de poids ; mais, par la suite, JAHNEL et PRIGGE ont rencontré des spirochètes à peu près régulièrement dès le quatrième mois après l'inoculation, dans les ganglions où ils ne sont jamais très nombreux et siègent surtout à la périphérie ; exceptionnellement ils en ont vu aussi dans les viscères, notamment les reins. Ces faits ont été confirmés par LEVADITI et SCHÖEN, et par KATO, qui observe des spirochètes 22 fois sur 37 souris expérimentées ; VAN HAELEST a observé aussi des spirochètes dans le cerveau.

L'infection inapparente au point de vue clinique ne l'est donc pas du point de vue microbiologique.

Cependant, LEVADITI, VAISMAN, SCHÖEN et MEZGER constatent que les ganglions ne renferment pas de spirochètes visibles avant le septième-treizième jour, alors que les expériences de LI-YUAN-PO montrent qu'il est souvent virulent dès la treizième heure après l'inoculation. Ils greffent ces ganglions à des lapins et suivent comme précédemment le phénomène ; ils arrivent ainsi aux conclusions suivantes : « Entre la greffe sous-scrotale et le moment où apparaissent les premiers signes d'altération spécifique, il s'écoule une période pendant laquelle aucun tréponème ne peut être découvert ni dans le greffon, ni dans les tissus qui l'hébergent. Puis, brusquement, les formes spirochètiennes font leur apparition, en même temps que la structure tissulaire change d'aspect pour revêtir les caractères spécifiques du chancre syphilitique. Tout se passe comme si le virus utilisait cette période latente pour accomplir un cycle évolutif comportant des stades intermédiaires infravisibles, précédant la phase terminale tréponémique végétative. »

Il faut avouer que de tous les arguments mis en avant pour soutenir l'hypothèse d'un cycle évolutif du *Spirochæta pallida*, ce sont encore ceux basés sur ces infections inapparentes qui ont le plus de poids. Mais, sont-ils tels qu'ils établissent définitivement l'existence d'une phase infravisible ? Certainement non.

Dans l'alternative que propose LEVADITI : ou l'absence des spirochètes n'est qu'apparente, ou il y a une phase invisible, le premier terme conserve sa valeur ; on peut même dire que l'étude de l'infection inapparente des souris l'a encore renforcée ; puisqu'elle a montré qu'il y a bien réellement des spirochètes là où l'on fut longtemps sans les voir. Toute la question, en effet, est là : sur quelle base pouvons-nous affirmer qu'un tissu qui, par ailleurs se montre virulent, ne contient pas de spirochètes ? Les diffi-

cultés qui s'étaient déjà présentées pour le cerveau se représentent à nouveau ici ; elles sont moindres, peut-être, pour de simples raisons de volume, en ce qui concerne un ganglion lymphatique ; elles restent néanmoins très grandes.

Le volume de tissu représenté par une coupe est infime et le fait de ne pas y observer de parasite ne permet pas en toute rigueur d'affirmer qu'il n'y en a pas dans l'organe. Mais, objecte LEVADITI, si des parasites étaient présents, on devrait au moins en rencontrer quelques-uns ; cela n'est vrai que si les recherches ont été suffisamment multipliées et quand cela a été fait, il a fallu jusqu'à présent toujours revenir de l'impression première d'absence. Ainsi dans les ganglions lymphatiques du lapin, certains auteurs : ZURHELLE, HOFFMANN et ARMUZZI, BROWN et PEARCE même ont rencontré des spirochètes. C'est encore plus frappant pour la syphilis de la souris. Il est extrêmement facile, même avec une recherche soigneuse de passer à côté de parasites en nombre non négligeable pour la masse d'inoculation, mais extrêmement restreint en ce qui concerne la masse soumise à l'examen microscopique. JAHNEL, frappé par le fait qu'il ne pouvait observer de spirochètes de la récurrente dans le cerveau de la souris (LEVADITI lui-même en a vu depuis) pense qu'il y en a néanmoins, mais cachés dans le tissu nerveux et en quantité si restreinte qu'ils échappent à l'examen ; et pour établir la valeur du seul examen microscopique pour la découverte du *Spirochæta duttoni*, il fait de fort intéressantes expériences, avec PRIGGE et ROTHERMUNDT (1932) : du sang contenant ce spirochète est soumis à des dilutions croissantes ; vient un moment où l'examen microscopique ne permet plus, même en portant sur plusieurs lames, de rencontrer des spirochètes et où cependant l'inoculation produit à coup sûr des infections ; on peut même au delà de ce seuil prolonger encore les dilutions ; on obtient encore des succès expérimentaux avec

simplement une incubation prolongée ; or, fait curieux, l'incubation prolongée est justement une des caractéristiques que l'on observe avec les inoculations d'organes (surtout cerveau), de souris à infection syphilitique inapparente.

LEVADITI objecte encore, contre la présence de parasites dans les tissus le fait que dans les greffons, les spirochètes apparaissent de façon massive, tous ensemble, ce qui s'explique facilement si l'on admet que des éléments invisibles se sont tous, après leur cycle effectué, transformés en éléments spiralés. Remarquons que le phénomène ne peut être suivi, et pour cause dans la même greffe, mais seulement dans des greffons, contemporains, et qui n'en sont pas pour autant rigoureusement comparables à quelques heures près. Or, remarque encore JAHNEL, nous sommes fort peu renseignés sur la façon dont s'effectue la division de *Spirochæta pallida* dans les tissus ; nous ne pouvons raisonner que par analogie avec ce que nous observons chez les spirochètes sanguicoles, comme ceux des récurrentes ou chez les trypanosomes ; chez ces parasites, la division amène une variation du nombre qui se fait suivant une progression géométrique ; c'est dire qu'elle reste latente tant que le nombre n'atteint pas notre pouvoir de visibilité, mais qu'à ce moment là le taux est déjà suffisant pour que l'accroissement soit en quelques heures formidable et nous paraisse tout aussi explosif que dans le cas des greffes.

En résumé, les infections syphilitiques inapparentes sont, certes, facilement expliquées, comme le dit LEVADITI, en admettant que le virus possède une phase invisible ; mais si cette hypothèse qui n'a d'ailleurs rien d'in vraisemblable est susceptible d'être un jour reconnue pour démontrée, elle n'est pas nécessaire pour nous faire comprendre les faits ; la forme visible, le spirochète y suffit. Il semble bien d'ailleurs que dans le tissu lymphatique celui-ci,

d'après les recherches de BESSEMANS et ses collaborateurs, soit capable d'acquérir des qualités de résistance spéciales qui fasse de lui-même sans qu'il y ait besoin d'imaginer d'autres aspects, une forme de résistance.

CONCLUSIONS

A côté des individus à morphologie typique, le spirochète de la syphilis présente de très nombreuses formes atypiques, pour la plupart connues depuis fort longtemps et dont nous avons tenté de faire ici une classification.

Sur la signification de ces formes atypiques, l'accord est loin d'être fait. Pour les uns, il s'agit simplement de formes de dégénérescence ; pour les autres au contraire, de formes normales douées d'une résistance spéciale ou appartenant à un cycle évolutif du parasite.

De nombreux cycles évolutifs ont été, en effet, proposés pour le *Spirochæta pallida* ; aucun ne peut être actuellement considéré comme démontré.

On a invoqué pour l'existence d'une phase invisible du virus syphilitique un certain nombre d'arguments : la non-virulence des cultures ; l'absence très fréquente de spirochètes dans le cerveau des paralytiques généraux (nous apportons à ce sujet des observations personnelles) ; l'absence de spirochètes dans certains tissus qui à l'inoculation se montrent néanmoins virulents (infections inapparentes).

Après avoir examiné la valeur de ces arguments, nous sommes amenés à conclure qu'ils ne sont pas tels que seule l'hypothèse d'un virus infravisible puisse les expliquer. Si cette hypothèse reste possible, on ne saurait toutefois l'admettre comme actuellement prouvée.

Le Doyen de la Faculté,

P. GUÉRIN.

Le Président de thèse,

H. COUTIÈRE.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur,

S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- AARS (C. G.). — The localisation of *Spirochæta pallida* in the brain. *Arch. of Neur.*, XXIII, 1930, p. 512.
- ACHITOUV (M.). — Mensuration des courbures des spirochètes. *C. R. Soc. Biol.*, XCI, 1924, p. 1192.
- ACHUCARRO (N.) et GAYARRE. — La corteza cerebral en la demencia paralitica. *Trab. Lab. biol. Univ. Madrid*, XII, 1914, p. 1.
- ANSCHÜTZ (G.). — Vitale Färbung des Treponema pallidum; biologische Schlussfolgerungen. An. in *Dermat. Woch.*, LX, 1915.
- ANTONI. — Studien über die Morphologie der *Spirochæta pallida* und Beobachtungen im Dunkelfeld. *Arch. für Dermatol. und Syph.*, CXXIX, 1921, p. 70.
- ARISTOWSKY (W.) et HOELTZER (R.). — Zur Frage der Kultivierung der *Spirochæta pallida* in flüssigen Nährboden. *Klin. Woch.*, 1925, p. 2016.
- ARMUZZI (G.). — Schnellmethode zur Darstellung des *Spirochæta pallida* und anderer Mikroorganismen in Schnitten von Liquorsediment. *Dermat. Zeitschr.*, XLVII, 1926, p. 261.
- ARMUZZI (G.) et STREMPER (R.). — Zur Darstellung der *Spirochæta pallida* in Gefrierschnitten. *Klin. Woch.*, III, n° 34.
- Ueber das Verhalten der *Spirochæta pallida* in totem Gewebe (Bewegung, Vermehrung, Form). *Arch. f. Derm. und Syph.*, CL, 1926, p. 295.
- ARNHEIM (G.). — Spirochätenuntersuchungen. *Zeitsch. f. Hyg. und Inf.*, LXXVI, 1913, p. 407.
- Vereinfachte Kulturmethode der *Spirochæta pallida* aus menschlichem Material. *Deutsche med. Woch.*, 1912, n° 20.
- ARZT et KERL. — Ueber experimentelle Kaninchensyphilis und ihre praktische Bedeutung. *Wien. klin. Woch.*, 1914, pp. 775 et 1052.
- Ueber Spirochätenbefunde im Blute von Früheluetikern. *Derm. Zeitsch.*, XXXII, 1921, n° 4.
- BACH (F. W.). — Ueber Spirochäten in Wasserleitungen. *Centralbl. f. Bakt.*, LXXVII, 1921.
- Ueber Wasserspirochäten. *Deutsche med. Woch.*, 1921, n° 36.
- BAESLACK (F. W.). — On the Cultivation of *Treponema pallidum*. *Jl Inf. Dis.*, XII, 1913, p. 55.
- BAERMANN (G.). — Frambösie, in: KOLLE et WASSERMANN. *Handbuch der pathogenen Mikroorganismen*, VII, 1. partie, Jena, 1930, p. 337.

- BAERMANN (G.) et ZUELZER (M.). — Ueber die Etiologie des Weilsche Krankheits. *Klin. Woch.*, 1927, n° 1.
- Die Einheitlichkeit aller tier- und menschenpathogenen Spirochäten von Typus der *Sp. icterogenes*, syn. *ictero-haemorrhagiae* und der mit ihr verwandten Wasserspirochäten von gleichen Typus. *II. Centralbl. f. Bakt.*, CV, 1928, p. 345.
- BALFOUR (A.). — A peculiar blood condition, probably parasitic, in Sudanese fowls. *Jl Trop. Med. and Hyg.*, X, 1907, p. 153.
- The Role of the infective granule in certain protozoal infections as illustrated by the spirochaetosis of Sudanese fowls, *ib.*, XIV, 1911, p. 113.
- Resistant forms of *Treponema pallidum* granule shedding. *Jl Royal Army med. Corps*, XVI, 1911.
- New Spirochæta found in human blood. *Lancet*, 1913, I, p. 1825.
- Notes on the Life-cycle of the Sudan fowl-spirochæte. *Trans. XVII Intern. Congress of Med.*, London, 1914, sect. 21, II, p. 275.
- BALL (V.) et ROQUET (M.). — Spirochètes et affections hémorragiques gastro-intestinales du chien. *Jl Méd. Vét. et Zoot.*, XV, 1911, p. 257.
- BARNARD. — The detection of *Spironema pallidum*. *Brit. Jl of exp. Path.*, IV, 1923.
- BECKER (E.). — Eine Empfehlenswerte Methode für Spirochätenfärbungen. *Deutsche med. Woch.*, 1920, p. 259.
- BEITZKE. — *Berl. klin. Woch.*, 1906, n° 29.
- BENIANS (H. C.). — Relief staining for Bacteria and Spirochætes. *Brit. med. Jl*, 1916, p. 722.
- BERGEL. — *Klin. Woch.*, 1922, n° 5, p. 204.
- BERGER. — *Münch. med. Woch.*, 1906.
- Ueber der Nachweis der Spirochäten des Paralytikerengehirns im Tierexperiment. *Münch. med. Woch.*, 1913.
- BERIEL et DURAND. — Démonstration sur le vivant de la présence du tréponème dans le cerveau des paralytiques généraux. *Lyon méd.*, CXXI, p. 862.
- BERTARELLI (E.), VOLTINO (G.) et BOVERO (R.). — Untersuchungen über die *Spirochæta pallida* Schaudinn bei Syphilis. *Centralbl. f. Bakt.*, XL, 1906.
- BERTOLUCCI (I.). — Reperti di *Spirochæta pallida* nella paralisi progressiva. Forme atipiche ed endocellulari. *Rass. di studi psich.*, X, 1922, p. 222.
- BESSEMANS (M.). — Que penser de l'existence d'une forme invisible du virus syphilitique et pourquoi la rendre seule responsable du pouvoir pathogène spécifique. *Bull. Acad. Roy. Méd. de Belgique*, V^e série, XII, 1932, 569.
- BESSEMANS (A.) et VAN HÆLST (J.). — Persistance comparée *in vitro* de la mobilité des tréponèmes pâles provenant des syphilomes testiculaires ou des ganglions lymphatiques du lapin syphilitisé. *C. R. Soc. Biol.*, CXV, 1934, p. 196.
- BESSEMANS (A.) et DE POTTER (F.). — Particularité de la thermothérapie locale antisiphilitique et thermoadaptation du virus

- syphilitique des ganglions. *C. R. Soc. Biol.*, CIII, 1930, p. 937.
- Actino-thermothérapie et actiono-thermoprophylaxie des syphilomes testiculaires primaires du lapin. Action stimulante de l'infra-rouge sur la vitalité du tréponème pâle. *C. R. Soc. Biol.*, CIV, 1930, p. 1040.
- Essais d'isolement *in vivo* du virus de la paralysie générale. *Ibid.*, CV, 1930, p. 212.
- Valeur de la réaction de Wassermann chez le lapin. *C. R. Soc. Biol.*, CXIV, 1933, p. 532.
- BESSEMANS (A.) et THIRY (Y.). — Contribution à l'étude des leptospires aquicoles. *Revue belge Sc. méd.*, II, déc. 1930.
- Le pH du liquide céphalorachidien des paralytiques généraux et son influence sur la vitalité du tréponème pâle. *Rev. belge Sc. méd.*, V, mars 1933.
- Nouveaux essais d'application de la thermothérapie locale au traitement de la syphilis primaire et secondaire chez l'homme. *Bruxelles méd.*, 15-22 janvier 1933.
- BORREL (A.). — Spirilles, Spirochètes, Trypanosomes. *Bull. Soc. path. exot.*, I, 1908.
- BOSC (F. J.). — Les maladies bryocytiques (maladies à protozoaires), 4^e mémoire: La Syphilis. *Centralbl. f. Bakt.*, XLI, 1906.
- BOUMAN. — De *Spirochæta pallida* bij dementia paralytica. *Nederl. Tijdschr. van Geneesk.*, 1918.
- BRONFENBRENNER (J.) et NOGUCHI (H.). — On the resistance of various Spirochætes in cultures to the action of physical and chemical agents. *Jl of Pharmacol. and exp. therap.*, IV, 1913, p. 333.
- BROWN (W. H.) et PEARCE (L.). — Experimental production of clinical types of syphilis in the rabbit. *Arch. of Derm. and Syph.*, III, 1921, p. 254.
- Latent infections with the demonstration of *Spirochæta pallida* in lymphoid tissues of the rabbit. *Amer. Jl of Syph.*, V, 1921, n° 1.
- BRUCKNER et GALASESCO. — Orchite syphilitique chez le lapin par cultures impures de spirochètes. *C. R. Soc. Biol.*, LXVIII, 1910, p. 684.
- BURRI (R.). — *Das Tuscheverfahren*. Jena, 1909.
- BUSCHKE (A.) et FISCHER (W.). — Ueber die Lagerung der *Spirochæte pallida* im Gewebe. *Berl. klin. Woch.*, 1906, n° 1.
- BUSCHKE (A.) et KROO (H.). — Histologischer Nachweis von Spirochäten im Gehirnparenchym bei experimenteller Recurrens. *Klin. Woch.*, 1922, I, p. 2470.
- Experimentelle Analogieversuche zwischen Recurrens und Syphilis. *Arch f. Dermat.*, CXLV, 1924, p. 236.
- CHASKEL. — Ueber einige Paralysefälle mit klinischen und anatomischen Besonderheiten und Spirochätenbefunden. *Arch. f. Psych.*, LXIII, 1921.
- CHESNEY et KEMP. — Studies in experimental Syphilis. IV. The Survival of *Treponema pallidum* in the internal organs of treated and untreated rabbits. *Jl exper. Med.*, XLII, 1925.

- CIARLA (E.). — Su nuove forme spirochetiche riscontrate nei feti eredosifilitici. *Boll. Ist. sieroter. Milanese*, II, 1921, p. 81.
- COPPOLA. — Ricerche sulle spirochete della paralisi progressiva. *Riv. di patol. nerv. e ment.*, XXVII, 1922.
- DELAMARE (G.) et ACHITOUV. — Indice de courbure de *Treponema pallidum*. *C. R. Soc. Biol.*, XCIH, 1925, p. 994.
- DOBELL (C.). — On *Cristispira veneris* nov. spec. and the affinities and classification of Spirochætes. *Quarterly Jl of Micr. Sc.*, LVI, 1911, p. 507.
- On the Systematic Position of the Spirochætes. *Proc. Royal Soc.*, LXXXV, 1912, p. 186.
- Researches on the Spirochætes and allied Organisms. *Arch. f. Protistenk.*, XXVI, 1912, p. 117.
- A note on the generic name of the Spirochæte of syphilis (*Treponema pallidum* Schaudinn, 1905). *Ann. of trop. Med. and Paras.*, XVIII, 1926, p. 368.
- DOFLEIN (F.). — *Probleme der Protistenkunde: II. Die Nature der Spirochäten*, Jena, 1911.
- DOHI (K.) et HIDAKA (S.). — Sind die Spirochäten den Protozoen oder Bakterien verwandt? *Arch. f. Derm. und Syph.*, CXIV, 1913, p. 493.
- DOHI et SAYA. — Allgemeine Syphilis der Kaninchen durch kardiakale Injektion der Spirochätenkultur. *Zeitschr. f. Derm.*, XIII, 1913, n° 9.
- DUBOSCQ (O.) et LEBAILLY (C.). — *Spirella canis*, n. g., n. sp., spirille de l'estomac du chien. *C. R. Ac. Sc.*, CLIV, 1912, p. 835.
- DUNLAP. — Recent studies on spirochætes in general Paralysis. *Arch. of Neurol. and Psych.*, VIII, 1922.
- EDKINS (J. S.). — *Spirella regaudi* in the cat. *Parasitology*, XV, 1923, p. 296.
- EHRENBERG (H.). — Dritte Beitrag zur Erkenntniss grosser Organisation in der Richtung des kleinsten Raum. *Abh. Akad. Wiss. Berlin*, 1834, p. 45.
- ELLIS (A. G.). — The organism of Syphilis as demonstrated by Ross. *Proc. path. Soc. Philadelphia*, XVI, 1914, p. 66.
- FANTHAM (H. B.). — *Spirochæta* (*Trypanosoma*), *Balbani* Certes and *Spirochæta anodontæ* (Keysseltz), their movements, structure and affinities. *Quart. Jl of micr. SC.*, LII, 1908, p. 1.
- Some Researches on the life-cycle of Spirochætes. *Ann. of trop. Med. and Paras.*, V, 1911, p. 479.
- FANTHAM (H. B.) et PORTER (A.). — The modes of division of *Spirochæta recurrentis* and *S. duttoni* as observed in the living organisms. *Proc. Royal Soc.*, B, LXXXI, 1909, p. 500.
- FIOCOCCO et MINASSIAN. — La *Spirochæta pallida* nella sostanza cerebrale dei paralitici progressivi. *Anal. in Centralbl. f. Bakt.*, Abt. II, LXIII, 1915.
- FONTANA (A.). — Metodo per colorare intensamente e rapidamente il *Treponema pallidum* ed altre spirochete. *Patologica*, 1912, IV, p. 482.

- Sul rinforzo della colorazione al nitrato d'argento ammoniacale. *Ibid.*, 1916.
- Ricerche sulla fina struttura del *Treponema pallidum*. *Ibid.*, IX, 1917.
- FOREST (M.). — Beitrag zur Morphologie der *Spirochæta pallida* (*Treponema pallidum* Schaudinn). *Centralbl. f. Bakt.*, XLII, 1906, p. 608.
- FORSTER (E.). — Spirochäten aus dem Hirnpunktat von Paralytikern. *Neurol. Centralbl.*, 1913, p. 983.
- Ueber Spirochätenbefunde bei progressiver Paralyse. *Ibid.*, p. 1523.
- Spirochätenbefunde bei mit Malaria behandelten Paralytikern. *Munch. med. Woch.*, LXXII, 1925, p. 2197.
- FORSTER (E.) et TOMASCZEWSKI. — Nachweis von lebenden Spirochäten im Gehirn von Paralytikern. *Deutsche med. Woch.*, 1923, p. 26.
- FOUQUET (Ch.). — Sur une forme rectiligne du spirochète pâle; sa signification, son rôle probable dans les lésions tertiaires. *C. R. Soc. Biol.*, LXII, 1907, p. 225.
- FOURNIER (L.) et SCHWARTZ (A.). — Pluralité des tréponèmes. *Ann. Inst. Pasteur*, XXXVII, 1923, p. 183.
- FURST (T.). — Ergebnisse auf dem Gebiet der Spirochätenforschung. *Zeitsch. f. ärztl. Fortbild.*, XX, 1923, p. 522.
- GASTINEL (P.) et PULVENIS (R.). — Sur l'étude comparative de l'inoculation du tréponème pâle dans le cerveau et la capsule surrénale du lapin. *Bull. Soc. Dermat. et Syph.*, déc. 1931, p. 1490.
- A propos de l'inoculation du virus syphilitique dans les ganglions lymphatiques. *C. R. Soc. Biol.*, CXIV, 1933, p. 1077.
- *La Syphilis expérimentale*. Paris, Masson, 1934.
- GASTOU (P.). — Le polymorphisme de l'agent de la syphilis. *Rev. de Path. comp. et Hyg. gén.*, XXVI, 1926, p. 141.
- GATES (F.). — The cultivation of anaerobic Treponemata on the surface of blood agar plates. *Jl exp. Med.*, XXXVII, 1923, p. 311.
- GEBER (H.) et BENEDEK (L.). — Vorkommen von lebenden Spirochäten bei Paralysis progressiva. *Wien. klin. Woch.*, XXVI, p. 1624.
- GEBER (H.), BENEDEK (L.) et TATAR (K.). — Vorkommen von Spirochäten bei Dementia paralytica progressiva. *Wien. klin. Woch.*, 1913, p. 475.
- GEORGI (F.) et PRAUSNITZ (C.). — Zur Frage der Anpassung der *Spirochæta pallida* an das Gehirn: der Einfluss des Nährboden auf die Antigenstruktur. *Arch. f. Hyg. und Bakt.*, CIII, 1930, p. 172.
- GERSTMANN (J.). — Spirochätenbefunde bei mit Malaria behandelten Paralytikern. *Munch. med. Woch.*, 1926.
- GIEMSA (G.). — Bemerkungen zur Färbung der *Spirochæta pallida* (Schaudinn). *Deutsche med. Woch.*, 1907, p. 676.
- Bemerkungen zur Färbung der *Spirochæta pallida* im Austriehpräparat. *Deutsch med. Woch.*, 1907, p. 676.

- GIERKE (E.). — Die intracelluläre Lagerung der Syphilisspirochäten. *Centralbl. f. Bakt.*, XLIV, 1907, p. 348.
- GIESZCZYKIEWICZ (M.). — Sur les corpuscules apparaissant dans les cultures de *Spirochæta icterohæmorrhagiæ* Inada et Ido. *C. R. Soc. Biol.*, 1920, n° 8, p. 217.
- GINS (H. A.). — Zur Technik und Verwendbarkeit des Burrischen Tuscheverfahrens. *Centralbl. f. Bakt.*, LII, 1909, p. 620.
- GLEITSMANN. — Ueber die Beziehungen der Borrelien (Spirochäten) zu den Wirtszellen. *Centralbl. f. Bakt.*, LXVIII, 1913, p. 31.
- Beitrag zur Entwicklungsgeschichte der Spirochäten (Borrelien). *Ibid.*, LXVIII, 1913, p. 493.
- GOLDHORN (L. B.). — Concerning the Morphology and Reproduction of *Spirochæta pallida* and a rapid Method for staining the Organism. *Jl exp. Med.*, VIII, 1906, p. 451.
- GONDER (R.). — Die Stellung der Spirochäten unter den Proctisten, zugleich Beitrag zur Kenntnis der *Spirochæte pinnæ*. *Centralbl. f. Bakt.*, XLIX, 1909, p. 190.
- Spirochätenstudien. *Zool. Jahrb.*, 1912, suppl. 15, p. 495.
- Spironemacea (Spirochäten) in: PROWAZECK. *Handbuch der Pathogenen Protozoen*, 1914, t. II, p. 671.
- GOODMAN (H.). — The effect of weak acetic acid on *Spirochæta pallida*. *Jl Am. med. Ass.*, LXXIV, 1920, n° 12.
- GRAVES (W.). — *Spirochæta pallida* in general paralysis. *Saint-Louis med. Soc. weekly Bull.*, 5 juin 1913.
- GRIMALDI (L.). — *Spirochæta pallida* e paralisi progressiva. *Ann. di Nevrol.*, XXXIX, 1922, p. 22.
- GROSS (J.). — *Cristispira*, nov. gen. Ein Beitrag zur Spirochätenfrage. *Mitt. Zool. Station Neapel*, XX, 1910, p. 41.
- Ueber Systematik, Struktur und Fortpflanzung der Spironemacea. *Centralbl. f. Bakt.*, LXV, 1912, p. 83.
- GRUTZ (O.). — Beiträge zur Reinkultur der *Spirochæta pallida*. *Arch. f. Dermat. und Syph.*, CXLVII, 1924, p. 337.
- GURD (F. B.). — Newer methods of demonstrating the *Treponema pallidum* with especial reference of the india-ink method. *Jl Am. med. Ass.*, LIV, 1910, p. 1779.
- HARRISON (S. W.). — A modification of the Burri method of demonstrating the *Spirochæta pallida*. *Brit. med. Jl*, 1912, p. 1547.
- HARTMANN (M.) et SCHILLING (C.). — *Die pathogenen Protozoen*. Berlin, 1917.
- HATT (P.). — Observations sur l'évolution des spirochètes des fièvres récurrentes chez les Ornithodores. *Arch. Inst. Pasteur de Tunis*, XVIII, 1929, p. 258.
- HAUPTMANN (A.). — Ueber herdartige Spirochätenverteilung in den Hirnrinde bei Paralyse. *Monatschr. f. Psych.*, XLV, 1919, n° 2-3.
- Neuere Spirochätenforschungen bei Paralyse. *Zeitschr. f. ärztliche Fortbild.*, XXII, 1919.
- HAYTHORN (S.). — A short silver impregnation method for the

- demonstration of *Spirochæta pallida* in tissue. *Jl Am. med. Ass.*, LXXVI, 1921, p. 725.
- HAYTHORN (S.) et LACY (G.). — Virulent *Treponema pallidum* recovered from a stillborn infant after twenty-six hours. *Jl inf. dis.*, XXIX, 1921, p. 386.
- HERTMANNI. — Beiträge zur Lebensdauer der *Spirochæta pallida*. *Derm. Zeitsch.*, XVI, 1909, p. 633.
- HERXHEIMER (G.). — Zur Aetiologie und pathologischen Anatomie der Syphilis. *Ergebn. der allg. Path. und path. Anat.*, XI, 1907.
- HERXHEIMER (K.). — Zur Kenntnis der *Spirochæta pallida*. *Münch. med. Woch.*, 1905, n° 39.
- HERXHEIMER (K.) et HÜBNER (H.). — Ueber Darstellungsweise und Befund der bei Lues vorkommenden *Spirochæta pallida*. *Deutsche med. Woch.*, 1905, p. 1023.
- HERXHEIMER (K.) et LÖSER. — Ueber den Bau der *Spirochæta pallida*. *Münch. med. Woch.*, 1905, n° 46.
- HERXHEIMER (K.) et OPIFICIUS (M.). — Weitere Mitteilungen über die *Spirochæta pallida* (*Treponema* Schaudinn). *Münch. med. Woch.*, 1906, n° 7.
- HINDLE (E.). — On the life-cycle of *Spirochæta gallinarum*. Preliminary note. *Parasitology*, IV, 1911, p. 463.
- Leptospira in London waters. *Brit. med. Jl*, 1925, II, p. 57.
- HINDLE (E.) et ELFord (W.). — The filtration of Spirochætes through graded collodion membranes. *Jl of Path. and Bact.*, XXXVII, 1933, p. 9.
- HODER (F.). — Züchtungsversuche mit *Spirochæta pallida* in flüssigen Nährboden. *Zeitschr. f. Immunitätsf.*, LXVIII, 1930, p. 256.
- HOELTZER (R.). — Zur Methodik der Kultivierung der *Spirochæta pallida*. *Zeitschr. f. Immunitätsf.*, LXXII, 1931, p. 320.
- HOFFMANN (Erich). — Ueber das Vorkommen von Spirochäten bei ulcerierten Carcinomen. *Berl. klin. Woch.*, 1905, n° 28.
- Weitere Mitteilungen über das Vorkommen der *Spirochæta pallida* bei Syphilis. *Berl. klin. Woch.*, 1905, n° 32.
- Ueber die *Spirochæta pallida*. *Deutsche med. Woch.*, 1905, n° 23.
- Mitteilungen und Demonstrationen über experimentelle Syphilis, *Spirochæta pallida* und andere Spirochätenarten. *Dermat. Zeitschr.*, XIII, 1906, p. 561.
- *Atlas der ätiologischen und experimentellen Syphilisforschung*. Berlin, 1908.
- Bericht über neuere Versuche, die *Spirochæta pallida* rein zu züchten und auf Tiere zu übertragen. *Sitzungsber. der niederrhein. Ges. f. Natur- und Heilk.*, Bonn, 23 oct. 1911.
- Ueber eine der Weilschen Spirochäte ähnliche Zahnspirochäte des Menschen (*Spir. trimerodonta*) und andere Mundspirochäten. *Deutsche med. Woch.*, 1920, n° 10.
- Ueber die Leuchtbildmethode. *Arch. f. Derm. und Syph.*, CXXXVIII, 1922.
- Ueber Syphilisinfektion mit Leichenmaterial und evtl.

- Schmarotzertum der *Spirochæta pallida*. *Münch. med. Woch.*, 1926, n° 5.
- Zur granulären Form der Syphilisspirochäte. *Derm. Woch.*, LXXXIX, 1929, p. 2041.
- HOFFMANN (Erich) et HALLE (A.). — Ueber eine bessere Darstellungsart der *Spirochæte pallida* im Ausstrich. *Münch. med. Woch.*, 1906, p. 1516.
- HOFFMANN (Erich) et HOFFMANN (Edmund). — Morphologie und Biologie der *Spirochæta pallida* in Jadassohn, *Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten*, t. XV, 1^{re} partie, Berlin, 1927.
- HOFFMANN (Erich) et VON PROWAZECK (S.). — Untersuchungen über die Balanitis und Mundspirochäten. *Centralbl. f. Bakt.*, XLI, 1906, n° 7.
- HOFFMANN (W. H.). — Beiträge zur Reinzüchtung der *Spirochæta pallida*. *Zeitschr. f. Hyg. und Infkt.*, LXVIII, 1911, p. 27.
- Zur Stellung der Spirochäten im System. *Centralbl. f. Bakt.*, LXVI, n° 7.
- Die Reinzüchtung der *Spirochæta pallida*. *Berl. klin. Woch.*, 1911, p. 2160.
- Die Uebertragung der Syphilis auf Kaninchen mittels rein gezüchteter Spirochäten von Menschen. *Deutsche med. Woch.*, 1911, p. 546.
- HOFFMANN (Edmund). — Einige Bemerkungen über die *Leptospira dentium* (Hoffmann) und andere Mundspirochäten. *Centralbl. f. Bakt.*, LXXXVI, 1921, n° 2.
- Untersuchungen an Kulturspirochäten. *Arch. f. Derm. und Syph.*, CXLIV, 1923, p. 306.
- Beobachtungen und Messungen an Syphilisspirochäten. *Deutsche med. Woch.*, 1924, p. 1648.
- HOLLANDE (A. C.). — Contribution à l'étude des Spirochétacées. Structure histologique du *Cristispira tapetos* Schellack. Formation du kyste. *Arch. Zool. exp. et Gén.*, LXII, 1924, p. 299.
- Présence d'un spirochétioïde nouveau, *Cristispirella caviæ* n. g., n. sp., à membrane ondulante très développée, dans l'intestin du cobaye. *C. R. Ac. Sc.*, CLXXII, 1921, p. 1693.
- ILIESCU (C.) et POPESCU (T.). — Ueber atypische Formen der *Spirochæta pallida*. *Anal. Centralbl. f. d. ges. Hyg.*, III, 1923.
- JACQUET et SÉZARY. — *Bull. et Mém. Soc. médic. des Hôpitaux de Paris*, 1^{er} février 1907, XXIV, p. 114.
- JAHNEL (F.). — Ueber die *Spirochæta pallida* bei der progressiven Paralyse. *Dermat. Zeitschr.*, XXIV, 1917, n° 10.
- Die Spirochäten in Zentralnervensystem bei der Paralyse. *Zeitschr. f. d. ges. Neurol. und Psych.*, LXXIII, 1924, p. 310.
- Studien über die progressive Paralyse. *Arch. f. Psych. und Nerven.*, I, t. LVI, p. 798; II, t. LVII, p. 382; III, t. LVII, p. 847.
- Ein Verfahren zur elektiven Spirochätendarstellung in einzelnen Schnitten des Zentralnervensystems. *Deutsche med. Woch.*, 1920, n° 29.
- Ueber das Vorkommen der *Spirochæta duttoni* im Hirngewebe des Menschen (Paralytikers) während der Recurrensinfek-

- tion. *Münch. med. Woch.*, 1926, p. 2015.
- Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie der Syphilis des Nervensystem, in: JADASOHN. *Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten*, t. XVII, 1^{re} partie, Berlin, 1929.
- Pathologische Anatomie der progressiven Paralyse, in: O. BUMKE. *Handbuch der Geisteskrankheiten*, t. XI, Berlin, 1930, p. 417.
- JAHNEL (F.) et HAUPTMANN (A.). — Spirochäten in Centralnervensystem bei progressiven Paralyse. *Deutsche med. Woch.*, 1921, p. 699.
- JAKOB (A.). — Demonstration von Spirochätenbefunden in der Grosshirnrinde von progressiver Paralyse. *Deutsche med. Woch.*, 1914, p. 101.
- JEANTET (P.) et KERMORGANT (Y.). — Sur un caractère permettant de différencier *Treponema pallidum* et *Spirochæta cuniculi* des autres spirochètes. *C. R. Soc. Biol.*, CXII, 1925, p. 1036.
- JENNINGS (E.). — The parasites recently found in Syphilis. *Brit. med. J.*, 1912, p. 1655.
- JOANIDES (N. Z.). — Zur Frage der granulären Form der *Spirochæta pallida*. *Derm. Woch.*, XCII, 1931, p. 775.
- KANNER (W. F.). — *La virulence du tréponème de la paralysie générale*. Thèse Fac. Méd. Paris, 1931.
- KASAI (K.) et KOBAYASHI (R.). — The stomach-spirochætæ occurring in mammals. *Jl of Parasitol.*, VI, 1919, p. 1.
- KAST (C. C.) et KOLMER (J. A.). — Concerning the cultivation of *Spirochæta pallida*. *Amer. Jl of Syph.*, XIII, 1929, p. 415.
- KERMORGANT (Y.). — Contribution à l'étude de l'étiologie des oreillons. *Ann. Inst. Pasteur*, XXXIX, 1925, p. 565.
- KEYSSELTZ (G.). — Ueber die undülierende Membran bei Trypanosomen und Spirochäten. *Arch. f. Protistenk.*, X, 1907, p. 127.
- KIEPKE (H.). — Der Polymorphismus der Syphiliserregers und die darauf aufgebaute Behandlung der Syphilis und ihrer Folgeerkrankungen. *Fortsch. der Med.*, XLIV, 1926, p. 277.
- KISSMEYER. — Einige Bemerkungen zur Morphologie und Biologie der *Spirochæta pallida*. *Comm. Inst. Séroth. danois*, 1920.
- KNORR (M.). — Ueber die fusospirilläre Symbiose, die Gattung *Fusobacterium* (K. B. Lehmann) und *Spirillum sputigenum*. *Centralbl. f. Bakt.*, LXXXVII, 1922, p. 536.
- KOLLE (W.). — Experimentelle Studien über Syphilis- und Recurrensspirochätose. I. Ueber biologische Unterschiede verschiedener Syphilisstämme. *Deutsche med. Woch.*, 1926, n° 1.
- et EVERS (E.). — III. Experimentelles über Syphilisinfection ohne Symptome. *Ib.*, n° 14.
- — IV. Ueber die Geschwindigkeit des Eindringens der *Spirochæta pallida* von der Infektionsstelle in die regionären Lymphdrüsen. *Ib.*, n° 26.
- et SCHLOSSBERGER. — V. Ueber symptomlose Infektion von Mäusen und Ratten, sowie symptomlose Superinfektionen syphilitischer Kaninchen mit *Spirochæta pallida*. *Ib.*, n° 30.

- KOLMER. — Culture of *Treponema pallidum*. *Proc. pathol. Soc. Philadelphia*, XVI, 1914.
- KRANTZ (W.). — Eine Empfehlenswerte Methode für Spirochätenfärbungen. *Deutsche med. Woch.*, 1920, p. 913.
- Die Kultivierung der *Spirochæta pallida* in flüssigen Nährboden. *Klin. Woch.*, II, 1922, n° 36.
- Färbungsversuche an Syphilisspirochäten mit Hilfe von Neosalvarsan. *Münch. med. Woch.*, 1922, p. 586.
- Spirochäten-kulturen in salvarsanhaltigen Nährboden. *Ib.*, p. 1782.
- Ueber Nährboden zur Kultivierung der *Spirochæta pallida*. *Klin. Woch.*, III, 1923, n° 5.
- Ueber den Einfluss niederer Temperaturen auf Kulturen von *Spirochæta pallida*. *Münch. med. Woch.*, LXX, 1923, p. 628.
- KREBSBACH. — Ueber Spirochätenbefunde im Kleinhirn bei progressiver Paralyse. Inaug. Dissert., Fribourg-en-Brisgau, 1919.
- KRITSCHESKY (J. L.). — Die experimentellen Grundlagen der Lehre von den neurotrophen und somatotrophen Rassen der Spirochäten. *Klin. Woch.*, VI, 1927, p. 1370.
- KRZYSZTALOWICZ (F.) et SIEDLECKI (M.). — Contribution à l'étude de la structure et du cycle évolutif de *Spirochæta pallida* Schaudinn. *Bull. Ac. des Sc. de Cracovie*, n° 9, 1905, p. 1.
- Etude expérimentale de la syphilis; morphologie de *Spirochæta pallida*. *Ib.*, mars 1908.
- LACY (G. R.) et HAYTHORN (S.). — Vitality of *Spirochæta pallida* in excised tissue and autopsy material. *Amer. Jl of Syph.*, V, 1921, p. 401.
- LARSON (W. P.) et BARRON (M.). — Report on a case in which the fusiform bacillus was isolated from the blood-stream. *Jl infect. Dis.*, XIII, 1913, p. 429.
- LEIPOLD (W.). — Beiträge zur Biologie der *Spirochæta pallida*. *Derm. Woch.*, LXXXIII, 1926, p. 1643 et p. 1675.
- LENARTOWICZ (J. T.) et POTRZOBOWSKI (K.). — Eine einfache Methode der Darstellung der *Spirochæta pallida*. *Centralbl. f. Bakt.*, LVI, 1910, p. 186.
- LENHOFF. — Neue Spirochätenfärbungen. *Münch. med. Woch.*, 1922.
- LÉPINE (P.). — Infection syphilitique inapparente de la souris. Infectiosité comparée de la rate et du cerveau. *C. R. Soc. Biol.*, CI, 1929, p. 177.
- A propos du cycle évolutif du virus syphilitique. Le Tréponème pâle est-il virulent? *Presse méd.*, n° 66, 19 août 1931, p. 1233.
- Forme visible et forme invisible du virus syphilitique. *Revue de médecine*, n° 10, déc. 1931, p. 721.
- LEVADITI (C.). — Gommès syphilitiques et formes anormales du Tréponème. Ultravirus syphilitique. *C. R. Soc. Biol.*, CIV, 1930, p. 477.
- Sur la coloration du *Spirochæta pallida* dans les coupes. *C. R. Soc. Biol.*, LIX, 1905, p. 326.

- Le cil du *Treponema pallidum*. *C. R. Soc. Biol.*, LXXI, 1911, p. 156.
- Tentative de culture du Tréponème pâle en symbiose avec les éléments cellulaires. *C. R. Ac. Sc.*, CLXXI, 1920, p. 410.
- *Les ectodermoses neurotropes*. Paris, Masson, 1922.
- LEVADITI (C.) et ANDERSON (T. E.). — Neurotropisme du *Spirochæta duttoni*. *C. R. Ac. Sc.*, CLVXXXI, 1928, p. 653.
- L'état du virus de la fièvre récurrente (*Spirochæta duttoni*) dans l'encéphale de la souris. *C. R. Soc. Biol.*, C, 1929, p. 1121.
- LEVADITI (C.) et DANULESCO (V.). — Etude des spirochètes cultivés des produits syphilitiques. *C. R. Soc. Biol.*, LXIII, 1912, p. 256.
- LEVADITI (C.), LÉPINE (P.) et SCHOEN (R.). — Relation entre le cycle évolutif du *Treponema pallidum* et la genèse des lésions syphilitiques. *C. R. Soc. Biol.*, CIV, 1930, p. 72.
- LEVADITI (C.) et LI-YUAN-PO. — Cycle évolutif du *Treponema pallidum*, du *Spirochæta pertenuis* et du *Spirochæta cuniculi*. *C. R. Soc. Biol.*, CIV, 1930, p. 736.
- LEVADITI (C.) et MARIE (A.). — Le tréponème de la paralysie générale. *C. R. Ac. Sc.*, CLVIII, 1914, p. 1595.
- Etude sur le Tréponème de la paralysie générale. *Ann. Inst. Pasteur*, XXXIII, 1919, n° 11.
- Le sang et le liquide céphalo-rachidien dans la paralysie générale. *Arch. int. de Neurol.*, I, 1921, p. 1.
- LEVADITI (C.) et MARIE (A.). — Pluralité des virus syphilitiques. *Ann. Inst. Pasteur*, XXXVII, 1923, p. 189.
- LEVADITI (C.), MARIE (A.) et BANKOWSKI. — Le tréponème dans le cerveau des paralytiques généraux. *Ann. Inst. Pasteur*, XXVII, 1913, p. 576.
- LEVADITI (C.), MARIE (A.) et LÉPINE (P.). — Résultats des inoculations au lapin de fragments d'encéphale prélevés par ponction à des paralytiques généraux. *C. R. Soc. Biol.*, CIII, 1930, p. 467.
- LEVADITI (C.), MEZGER (J.-G.) et SCHOEN (R.). — Syphilis expérimentale microbiologiquement apparente chez la souris (lymphadénie tréponémique). *C. R. Soc. Biol.*, CX, 1932, 373.
- LEVADITI (C.) et ROCHÉ. — *La Syphilis*. Paris, Masson, 1909.
- LEVADITI (C.), DE ROTHSCHILD (H.), AUCLAIR (J.), HABER (P.), VAISMAN (A.) et SCHOEN. — Etude expérimentale de la thermothérapie générale par les radiations à ondes courtes. *Ann. Inst. Pasteur*, LII, 1934, p. 23.
- LEVADITI (C.), SCHOEN (R.) et SANCHIS-BAYARRI (M.). — Le virus syphilitique comporte-t-il un cycle évolutif dont le *Treponema pallidum* n'est qu'une des phases connues? *Ann. Inst. Pasteur*, XLII, 1928, p. 475.
- LEVADITI (C.), SCHOEN (R.) et VAISMAN (A.). — Le virus syphilitique comporte-t-il un cycle évolutif? *C. R. Soc. Biol.*, CX, 1932, p. 370.
- L'état où se trouve le virus syphilitique dans le névraxe des souris syphilitisées par voie intracérébrale. *C. R. Soc. Biol.*, CXIII, 1933, p. 60.

- Nouvelles recherches sur le cycle évolutif du virus syphilitique. *C. R. Soc. Biol.*, CXV, 1934, p. 104.
- LEVADITI (C.), VAISMAN (A.) et SCHOEN (R.). — L'état où se trouve le virus syphilitique dans le névraxe des souris syphilitisées par voie sous-cutanée. *C. R. Soc. Biol.*, CXIII, 1933, p. 1669.
- Variations de la réceptivité névraxique à l'égard du *Treponema pallidum*. *C. R. Soc. Biol.*, CXIV, 1933, p. 504.
- Affinité tissulaire du *Treponema pallidum*. *C. R. Soc. Biol.*, CXIV, 1933, p. 883.
- LEVADITI (C.), VAISMAN (A.), SCHOEN (R.) et MEZGER (J. G.). — Nouvelles recherches expérimentales sur la syphilis. Cycle évolutif du virus syphilitique. Neuro-syphilis. Virulence du *Treponema pallidum*. *Ann. Inst. Pasteur*, L, 1933, p. 222.
- LEVADITI (C.) et YAMANOUCHI (T.). — Récidive de la kératite syphilitique du lapin. Mode de division du tréponème. *C. R. Soc. Biol.*, LXIV, 1908, p. 408.
- LICHATSCHIEFF (A. W.). — (Essai de culture de *S. pallida*) (en russe). *Mosk. med. JI*, 1923, n° 2, p. 6; anal. *Centralbl. f. Haut- und Geschlechtskr.*, X, p. 76.
- LÖWENBERG (P.). — Ueber Konservierung und Versendung von spirochätenhaltigem Reizserum in Capillarröhrchen zwecks Frühdiagnose der Lues. *Berl. klin. Woch.*, 1919, n° 30.
- LÖWY (K.). — Beiträge zur Spirochätenfrage. *Arch. f. Dermatol. und Syph.*, LXXX, 1906, n° 2.
- MAC DONAGH (J. E. R.). — The life-cycle of the organism of syphilis. *Lancet*, 1912, II, p. 1011 et p. 1178.
- The complete life-history of the organism of syphilis. *Ibid.*, p. 1650.
- An intracellular parasite developing into spirochætes. *Brit. med. JI*, 1912, II, p. 1731.
- The Development of the female phase of the *Leucocytozoon syphilidis*. *Jl of Path and Bact.*, XXIV, 1921, p. 72.
- MACKINNON (D.). — Observations on the division of Spirochætes. *Parasitology*, II, 1909, p. 267.
- MACLENNAN (A.). — A preliminary note upon the *Cytorrhictes luis* (Siegel) and the *Spirochæta pallida*. *Brit. med. JI*, 1906, I, p. 259.
- On the *Spirochæta pallida* and its variations. *Ibid.*, p. 1090.
- The life-history of Spirochætes. *ib.*, 1913, I, p. 93.
- MAG NAMARA. — The non-infectivity of the blood in tertiary syphilis. *Amer. Jl of Syph.*, IX, 1925.
- MANDELBAUM (M.). — Eine vitale Färbung der *Spirochæta pallida*. *Munch. med. Woch.*, 1907, n° 46, p. 2268.
- MANOUELIAN (Y.). — Tréponème pâle et anévrisme aortique. *Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. de Paris*, XXXVI, 1920.
- Placentas syphilitiques et phagocytose des tréponèmes. *Gynéc. et Obst.*, III, 1921, p. 1.
- Recherches histo-microbiologiques sur la paralysie générale. Existence du tréponème dans le cytoplasme des cellules nerveuses de l'écorce cérébrale. *C. R. Ac. Sc.*, CLXXIV, 1922, p. 1134.

- Syphilis héréditaire et formes évolutives du tréponème. *C. R. Ac. Sc.*, CXC, 1930, p. 332.
- Gommès syphilitiques et formes anormales du tréponème; ultra-virus syphilitique. *C. R. Soc. Biol.*, CIV, 1930, p. 249.
- Recherches sur la syphilis héréditaire du nouveau-né. Destruction intense et massive des tréponèmes dans les phagocytes intraplacentaires. *Gyn. et Obst.*, XXVI, 1932, p. 10.
- MANTEUFEL (P.). — Ueber die Wachstumsbedingungen pathogener Spirochäten in Kulturen. *Arch. f. Schiffs- und Tropen-Hyg.*, XXVI, 1922, p. 321.
- MARCHAND (L.). — Considérations pathogéniques sur la paralysie générale. *La Presse médicale*, 31 août 1921, p. 695.
- Le tréponème pâle est-il l'agent causal de la paralysie générale? *Encéphale*, XVI, 1921, p. 156.
- MARCHOUX (E.) et CHORINE (V.). — Le sang des poules piquées par les Argas est virulent en l'absence de spirochètes apparents. *C. R. Soc. Biol.*, CIV, 1930, p. 259.
- Culture de formes invisibles du spirochète des poules. *C. R. Ac. Sc.*, CXCI, 1932, p. 917.
- Les formes infravisibles des spirochètes deviennent visibles dans les cultures. *C. R. Soc. Biol.*, CXII, 1933, p. 945.
- MARCHOUX (E.) et COUVY (L.). — Argas et spirochètes. *Ann. Inst. Pasteur*, XXVII, 1913, p. 450 et p. 620.
- MARIE (A.), LEVADITI (C.) et BANKOWSKI (J.). — Présence du *Treponema pallidum* dans le cerveau de trois paralytiques généraux. *C. R. Soc. Biol.*, LXXIV, 1913, p. 794.
- Présence du *Treponema pallidum* dans le cerveau de trois paralytiques généraux. *Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôpitaux de Paris*, XXIX, avril 1913.
- Présence constante du tréponème dans le cerveau des paralytiques généraux morts en ictus. *C. R. Soc. Biol.*, LXXIV, 1913, p. 1009.
- MARIE (A.), LEVADITI (C.) et BANU (G.). — Nouveaux essais de transmission du tréponème de la paralysie générale au lapin. *C. R. Ac. Sc.*, CLXIX, 1919.
- MARINESCO (G.). — Die Beziehung zwischen der *Spirochæte pallida* und der Hirnlesion bei der progressiven Paralyse. *Arch. f. Derm.*, CXIX, 1914.
- MARINESCO et MINEA. — Présence du *Treponema pallidum* dans un cas de méningite syphilitique associée à la paralysie générale et dans la paralysie générale. *Bull. Ac. Méd.*, LXIX, 1913.
- A propos de la présence du *Treponema pallidum* dans le cerveau des paralytiques généraux. *Rev. Neurol.*, 1913.
- Présence du *Treponema pallidum* dans la paralysie générale. *C. R. Soc. Biol.*, LXXIV, 1913.
- Relations entre le *Treponema pallidum* et les lésions de la paralysie générale. *Ib.*, LXXV, 1913.
- MASSA (M. E.). — La constitucion biologica como factor de la patologia y terapeutica de la sifilis. *La Sem. med.*, XXXVII, 1930, p. 545.

- MEIROWSKY (E.). — Ueber einfache Methoden zur schnellen Färbung lebender Spirochäten. *Münch. med. Woch.*, 1910, p. 1452.
- Beobachtungen an lebenden Spirochäten. *Münch. med. Woch.*, 1913, n° 34 et n° 37.
- Ueber Methoden zum Nachweis von Sprossungsvorgängen an Spirochäten. *Ibid.*, n° 50.
- *Studien über Fortpflanzung von Bakterien, Spirillen und Spirochäten*. Berlin, 1914.
- Protozoischer oder pflanzlicher Entwicklungskreis der Spirochäten. *Dermat. Woch.*, LVIII, 1914.
- Ueber den Entwicklungs- und Formenkreis der Spirochäten. *Münch. med. Woch.*, LXXI, 1924, p. 1185.
- Ueber Sprossungsvorgänge an den Spirochäten des Primäraffektes. *Arch. f. Derm. und Syph.*, CXLIX, 1925, p. 1.
- Der gegenwärtige Stand der Frage eines Entwicklungskreises der *Spirochæta pallida*. *Derm. Woch.*, LXXXVIII, 1929, p. 765.
- METCHNIKOFF (E.) et ROUX (E.). — Etudes expérimentales sur la syphilis. *Ann. Inst. Pasteur*, XVII, 1904, p. 657.
- MOOLGAVKAR (S. R.). — On certain bodies found in syphilitic lesions demonstrated by the jelly method. *Brit. med. J.*, 1912, II, p. 1055.
- MUCHA (V.). — Ueber den Nachweis der *Spirochæta pallida* im Dunkelfeld. *Med. Klin.*, 1908, n° 39.
- MUCHA (V.) et LANDSTEINER. — Bericht über Verhandlungen der Wiener dermatologischen Gesellschaft. *Monatsch. f. praktische Dermat.*, XLIV, p. 295.
- MÜHLENS (P.). — Vergleichende Spirochätenstudien. *Zeitschr. f. Hyg. und Infekt.*, LVII, 1907, p. 405.
- Untersuchungen über *Spirochæta pallida* und einige andere Spirochätenarten, insbesondere im Schnitten. *Centralbl. f. Bakt.*, XLIII, 1907, p. 586 et p. 674.
- Reinzüchtung einer Spirochäte (*Spirochæta pallida*?) aus einer syphilitischen Drüse. *Deutsche med. Woch.*, 1909, n° 29, p. 1261.
- Ueber Züchtungsversuche der *Spirochæta pallida* und *Spirochæta refringens* sowie Tierversuche mit den kultivierten Spirochäten. *Klin. Jahrb.*, XXIII, 1910.
- *Treponema pertenue* (Castellani), in: PROWAZECK. *Handbuch der pathogenen Protozoen*. Leipzig, 1912, t. I.
- *Treponema pallidum* (Schaudinn). *Ibid.*
- Methoden der Spirochätenzüchtung, in: KRAUS und UHLENHUT. *Handbuch der mikrobiologischen Technik*, 1923, t. II, p. 917.
- MÜHLENS (P.) et LÖHE. — Ueber Züchtungsversuche der *Spirochæta pallida*. *Centralbl. f. Bakt.*, XLVII, 1907, p. 487.
- MÜHLPFORDT (H.). — Zur Chromolyse der *Spirochæta pallida*. *Dermat. Woch.*, LXXX, 1925, n° 10.
- MULZER (P.). — Experimentelle Syphilis, in: JADASSOHN. *Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten*, t. XV, 1^{re} partie, Berlin, 1927.
- MULZER (P.) et NOTHHAAS. — Zur Frage der Reinokulation syphilitischer Kaninchen. *Arb. a. d. Reichsgesundheitsamt*, LVII.

- NAEGELI. — Zur Frage der Variabilität der *Spirochæta pallida*. *Schweiz. med. Woch.*, LIII, 1923, p. 1033.
- NAKANO (H.). — Ueber die Reinzüchtung der *Spirochæta pallida*. *Deutsche med. Woch.*, 1912, n° 28.
- Ueber Teilungsformen der Reingezüchteten Syphilisspirochäten. *Ibid.*, 1913, n° 22.
- Ueber Immunisierungsversuche mit Spirochäten-Reinkulturen. *Arch. f. Derm. und Syph.*, CXVI, n° 1, 1913.
- NEUMANN (F.). — Ueber das spontane Auftreten von Spirochäten des Pallidatyps bei einem nichtsyphilitischen, isolierten Kaninchen. *Klin. Woch.*, II, n° 6.
- NICHOLS (H. J.). — Comparative observation on the biological characteristics of *Spirochæta pallida* and *Spirochæta pertenue*. *Amer. Soc. trop. Med.*, 3 juin 1912.
- NICHOLS (H. J.) et HOUGH (W. H.). — Positive results following the inoculation of the rabbit with paretic brain substance. *Jl Amer. med. Ass.*, LXI, 1913.
- NICOLLE (C.) et BLANC (G.). — Les spirilles de la fièvre récurrente sont-ils virulents aux phases successives de leur évolution chez le pou? Démonstration de leur virulence à un stade invisible. *C. R. Ac. Sc.*, CLVIII, 1914, p. 1815.
- NICOLLE (C.) et LEBAILLY (C.). — L'évolution des spirochètes de la fièvre récurrente chez le pou. *C. R. Ac. Sc.*, CLXIX, 1919, p. 934, et *Ann. Inst. Pasteur Tunis*, 1920, p. 131.
- NISSL (F.). — Histopathologie und Spirochätenbefunde. *Zeitschr. f. d. ges. Neurolog. und Psych.*, XLIV, 1919, n° 3.
- NITSCHKE (P.). — Verwendung kolloidaler Metallen an Stelle der Tusche bei Burri-präparaten. *Centralbl. f. Bakt.*, LXIII, 1912, p. 575.
- NOGUCHI (H.). — Pure cultivation of pathogenic *Treponema pallidum*. *Jl Amer. med. Ass.*, LVII, 1911, p. 102.
- A method for pure cultivation of pathogenic *Treponema pallidum*. *Jl exper. Med.*, XIV, 1911, p. 99.
- Cultural studies on mouth Spirochætes (*Treponema microdentium* and *macrodentium*). *Jl exp. Med.*, XV, 1912, p. 81.
- Pure cultivation of *Spirochæta refringens*. *Ibid.*, p. 466.
- A method for cultivating *Treponema pallidum* in fluid media. *Ib.*, XVI, 1912, p. 211.
- Experimental researches in syphilis. *Jl. Amer. med. Ass.*, LVIII, 1912, p. 1163.
- Kulturelle und immunisatorische Differenzierung zwischen *Spirochæta pallida*, *Spirochæta refringens*, *Spirochæta microdentium* und *Spirochæta macrodentium*. *Zeitschr. f. Immün.*, XIV, 1912.
- Zur Züchtung der *Spirochæta pallida*. *Berl. klin. Woch.*, 1912, n° 33.
- Studien über den Nachweis der *Spirochæta pallida* im Zentralnervensystem bei der progressiven Paralyse und Tabes dorsalis. *Münch. med. Woch.*, 1913, p. 739.
- The presence of *Treponema pallidum* in the brain of general paresis. *John's Hopkin Hosp. Bull.*, XXIV, 1913, p. 229.
- Dementia paralytica und Syphilis. *Berl. klin. Woch.*, I, 1913, p. 1884.

- Paralyse générale et syphilis. *Presse méd.*, 1914, p. 805.
- Découverte du tréponème pâle dans les cerveaux de paralytiques généraux. *C. R. Soc. Biol.*, LXXIV, p. 349.
- Des moyens de reconnaître le tréponème pâle en cultures pures. *C. R. Soc. Biol.*, LXXIV, 1913, p. 984.
- Certain alterations in biological properties of *Spirochætes* through artificial cultivation. *Ann. Inst. Pasteur*, XXX, 1916, n° 1.
- Morphological characteristics and nomenclature of *Leptospira* (*Spirochæta*) *ictero-hæmorrhagiæ* (Inada and Indo). *Jl exp. Med.*, XXVII, 1918, p. 575.
- NOGUCHI (H.) et MOORE (J. W.). — A demonstration of *Treponema pallidum* in the brain in cases of general paralysis. *Jl exp. Med.*, XVII, 1913, p. 232.
- NYKA (W.). — Contribution à l'étude des ganglions lymphatiques de lapins syphilitiques. *C. R. Soc. Biol.*, CXIV, 1933, p. 994.
- Contribution à l'étude des organes réputés virulents à la souris syphilitisée. Etude sur le comportement *in vitro* du spirochète syphilitique à l'égard des cellules normales. *Ibid.*, p. 1060 et 1148.
- ODERMANN (R.). — Differentialdiagnose der *Spirochæta pallida* und *Spirochæta dentium*. *Inaug. Dissert.*, Bonn, 1921.
- OELZE (F. W.). — Ueber die Spirochätenbefunde von Karl Spengler und S. Fuchs von Wolfring, nebst Bemerkungen über die Methodik der Spirochätenuntersuchungen. *Berl. klin. Woch.*, 1919, n° 50, p. 1186.
- Ueber die Bewegung der *Spirochæta pallida*. *Münch. med. Woch.*, 1920, n° 32, p. 921.
- Ueber Fluoreszenzfärbung von Spirochäten im vitalgefärbten Dunkelfeldpräparat. *Ibid.*, n° 47, p. 1354.
- Ueber Beobachtung von Spirochäten im hängenden Tropfen bei Dunkelfeldbeleuchtung. *Derm. Woch.*, LXX, 1920.
- Ueber die Ergiebigkeit verschiedener Darstellungsmethoden der *Spirochæta pallida* nebst Bemerkungen zur Morphologie. *Ib.*, LXXI, 1920.
- Ueber die Bewegung der *Spirochæta pallida*. *Münch. med. Woch.*, 1920, n° 32, p. 921.
- *Untersuchungen über den Syphiliserreger*. Leipzig, 1922.
- Morphologische Verschiedenheiten bei *Spirochæta pallida*. *Klin. Woch.*, I, 1922, n° 24, p. 1211.
- Ueber Wachstumsvorgänge bei Mikroorganismen. *Klin. Woch.*, II, 1923, n° 12.
- *Spirochæta incertitudinis*. *Derm. Woch.*, 1925, n° 40, p. 1475.
- OMELCZENKO (T.). — (Sur le spirochète de la syphilis) (en russe). *Russk. Wratch*, 1905, p. 29.
- PACHECO e SILVA (A. C.). — Contribution à l'étude du *Treponema pallidum* dans l'écorce cérébrale des paralytiques généraux. *Arch. intern. de Neurol.*, 1925, p. 81.
- Sobre as formas granulares do espiroqueta pallida nos centros nervosos. *Bol. Soc. Med. e Cir. Sao-Paulo*, XIV, 1930, p. 182.

- PEDICONI (P.). — La Spirochete della sifilide e il suo polimorfismo. *Il Policlinico*, XXVIII, 1921, n° 40, p. 1323.
- PETRAGNANI (G.). — Le soluzioni ipotoniche nella tecnica dello studio morfologico dei microorganismi e la colorazione della *Spirochæta pallida* Schaudinn. *Il Policlinico*, XXIX, 1922, n° 8, p. 434.
- LE PLAY et SÉZARY. — Constatation du tréponème dans la néphrite syphilitique secondaire. *C. R. Soc. Biol.*, LXX, 1911, p. 622.
- POLECK (E.). — Ueber eine Beobachtung der Querteilung der lebenden *Spirochæta pallida*. *Derm. Zeitschr.*, XXXIII, 1921, p. 203.
- PRIGGE. — Neue Ergebnisse der experimentellen Syphilisforschung und ihre Beziehungen zur Syphilis des Menschen. *Med. Klin.*, 1926.
- PROCA (G.), DANILO (P.) et STROE (A.). — Sur les spirochètes « intermédiaires » des lésions syphilitiques. *C. R. Soc. Biol.* LXXVI, 1914, p. 318.
- VON PROWAZECK (S.). — Morphologische und entwicklungsgeschichtliche Untersuchungen über Hühnerspirochäten. *Arb. aus. d. Kaiserl. Gesundheitsamt.*, XXIII, 1906, p. 554.
- Vergleichende Spirochätenuntersuchungen. *Ibid.*, XXVI, 1907, p. 23.
- PULVENIS (R.). — Recherches sur la Syphilis expérimentale du lapin. *Th. Méd.*, Paris, 1933.
- QUÉRY (L. C.). — Le microorganisme de la syphilis. *C. R. Soc. Biol.*, LXII, 1907, p. 379.
- *La Syphilis. Microbiologie. Sérothérapie. Observations médicales.* Paris, 1919.
- Le polymorphisme de l'agent de la syphilis. *Rev. path. comp. et Hyg. gén.*, XXVI, 1926, p. 388.
- RAECKE. — Die Bedeutung der Spirochätenbefunde im Gehirn von Paralytikern. *Arch. f. Psych. und Nervenkr.*, LVII, 1917, n° 3.
- REITER (H.). — Ueber Fortzüchtung von Reinkulturen der *Spirochæte pallida*, *Spirochæte dentium* und *Spirochæte recurrentis*. *Klin. Woch.*, V, 1926, p. 144.
- ROSS (E. H.). — An intracellular parasite developing into spirochætes. *Brit. med. J.*, 1912, II, p. 1651.
- The intracellular parasites in syphilis. *Id.*, 1913, I, p. 195.
- The History of the parasite of syphilis. *Id.*, 1914, I, p. 341.
- ROSS (E. H.) et JENNINGS (E.). — The presence of intracellular and free amœboid parasites in Noguchi's cultures of *Spirochæta pallida*. *Brit. med. J.*, 1913, I, p. 1108.
- ROUKAVISCHNIKOFF (E. J.). — Zur Frage der Entwicklungsstadien des Syphiliserreger die im Blute des infizierten Menschen und der Versuchtiere zirkulieren. *Centralbl. f. Bakt.*, CXV, 1929, p. 66.
- SAPHIER (J.). — Zur Morphologie der *Spirochæta pallida*. *Arch. f. Derm. und Syph.*, CXXXVI, 1921, p. 59.

- SARDJITO (M.). — Umwandlung von antigenen Eigenschaften und zugleich Avirulentwerden eines Rattenleptospira-stammes durch Züchtung im Wasser. *Centralbl. f. Bakt.*, CXXVI, 1932, p. 395.
- SCHAUDINN (F.). — Generations- und Wirtwechsel bei Trypanosomen und Spirochäten. *Arb. aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte*, XX, 1904, p. 387.
- Zur Kenntniss der *Spirochæta pallida* (Vorläuf. Mitt.). *Deutsche Med. Woch.*, 1905, n° 42.
- Zur Kenntniss der *Spirochæta pallida* und anderer Spirochäten. *Arb. aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte*, XXVI, 1907.
- SCHAUDINN (F.) et HOFFMANN (E.). — Vorläufiger Bericht über das Vorkommen von Spirochäten in syphilitischen Krankheitsprodukten und bei Papillomen. *Arb. aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte*, XXII, 1905, n° 2.
- Ueber Spirochätenbefunde im Lymphdrüsensaft Syphilitischer. *Deutsche Med. Woch.*, 1905, n° 18, p. 711.
- Ueber *Spirochæta pallida* bei Syphilis und die Unterschiede dieser Form gegenüber anderen Arten dieser Gattung. *Berl. Klin. Woch.*, 1905, n° 22-23.
- SHELLACK (C.). — Studien zur Morphologie und Systematik der Spirochäten aus Muscheln. *Arb. aus d. Kaiserl. Gesundheitsamte*, XXX, 1909, n° 2.
- SCHERESCHEWSKY (J.). — Züchtung der *Spirochæta pallida* (Schaudinn). Vorläufige Mitteilung. *Deutsche med. Woch.*, 1909, n° 19, 29, 38 ; 1912, n° 38.
- Vereinfachung des Verfahrens zur Züchtung der Syphilis-spirochäten. *Ib.*, 1913, p. 1408.
- SCHILLING (V.). — Zur Frage der neuen Rosschen Entwicklung des Syphiliserregers. *Münch. med. Woch.*, 1913, n° 4, p. 186.
- Ueber die feinere Morphologie der Kurloffkörper und ihre Aehnlichkeit mit Chlamydozoeneinschlüssen. II: mit einem Zusatz über Rossche Einschlüsse bei Syphilis. *Centralbl. f. Bakt.*, LXIX, n° 5.
- SCHMIDT (G.). — Ueber die vermeintliche Einzelligkeit der Spirulinen. *Bericht d. deutsch. bot. Gesellsch.*, XXXVIII, 1920, n° 10.
- Bemerkungen zur *Spirulina* Turp. *Arch. f. Protistenk.*, XLIII, 1921, p. 463.
- Ueber die systematische Stellung der Spirochäten. *Arch. f. Hyg.*, XLI, 1923, p. 339.
- SCHNEEMANN (E.). — Vergleichende Untersuchungen über neuere Spirochätenfärbungen. *Centralbl. f. Bakt.*, LXXXVI, 1921, p. 84.
- SCHUMACHER (J.). — Eine neue Schnelfärbung der *Spirochæta pallida* mit Viktoriablauf. *Derm. Woch.*, 1924, n° 47.
- Ueber den chemischen Aufbau der *Spirochæta pallida*. *Derm. Woch.*, 1924, n° 46.
- Zur Chemie der Zellkerne und einiger Nucleinsäure-Eiweissverbindungen. *Chemie der Zelle und Gewebe*, XII, 1925, p. 175.
- SEGUIN (P.). — *Treponema calligyrum* et ultra-virus spirochélique. *C. R. Soc. Biol.*, CIV, 1930, p. 247.

- *Spirochæta gallinarum* et formes dites « ultra-virus ». *Ibid.*, p. 836.
- SELENEW (J.). — (Sur le spirochète de la syphilis) (en russe). *Anal. Münch. med. Woch.*, 1906, n° 14.
- Zur Morphologie der *Spirochæta pallida*. Die Ring- und Sternförmigen Formen. *Centralbl. f. Bakt.*, LIV, 1909, p. 7.
- SEZARY (A.). — Sur une forme annulaire du tréponème pâle. *C. R. Soc. Biol.*, LXIX, 1910, p. 339.
- *Presse méd.*, 1910, n° 99, p. 929.
- *Microbiologie de la Syphilis*, Paris, 1912.
- Les formes atypiques et la forme granuleuse du tréponème pâle. *C. R. Soc. Biol.*, CV, 1930, p. 444.
- SHMAMINE (T.). — Ueber die Reinzüchtung der *Spirochæta pallida* und der nadelförmigen Bakterien aus syphilitischem Material, mit besonderer Berücksichtigung der Reinkultur von *Spirochæta dentium* und des *Bac. fusiformis* aus der Mundhöhle. *Centralbl. f. Bakt.*, LXV, 1912.
- SIEGEL (J.). — Experimentelle Studien über Syphilis. II. Der Erreger der Syphilis. *Centralbl. f. Bakt.*, XLV, 1908, p. 218. 301, 404.
- SIOLI. — Ueber die *Spirochæta pallida* bei Syphilis. *Inaug. Diss. Halle*, 1906.
- SOBERNHEIM (G.). — Syphilisspirochäte (*Spirochæta pallida* s. *Treponema pallidum* Schaudinn), in: *Handbuch der pathogenen Mikroorganismen* (Kolle, Kraus et Uhlenhuth), VII, 1^{re} partie, 1930, p. 31.
- et LOEWENTHAL (W.). — Allgemeines über Spirochäten. *Ibid.*, p. 1.
- SOWADE (H.). — Eine Methode zur Reinzüchtung der Syphilisspirochäte. *Deutsche med. Woch.*, 1912, p. 797.
- Die Methoden zur Darstellung und Züchtung von Spirochäten. *Beitr. z. Klin. d. Infektionskr. u. z. Immunitätsf.*, Würzburg, II, 1913.
- Die Kultur der *Spirochæta pallida* und ihre experimentelle Verwertung. *Arch. f. Derm. und Syph.*, CXIV, 1912, p. 249.
- SPENGLER (K.). — Tierexperimenteller Nachweis, Züchtung und Färbung des Syphilisserregers. *Korr.-Blatt f. Schweiz. Aerzte*, 1911, p. 529.
- STEINER (G.). — Gefrierschnittmethode zur Spirochätendarstellung. *Centralbl. f. allg. Path. und path. Anat.*, XXXIII, 1922, p. 15.
- STREMPER (R.) et ARMUZZI (G.). — Die Methoden zur schnellen Nachweis von Syphilisspirochäten in Gefrierschnitten. *Arch. f. Derm. und Syph.*, CXLIX, 1925, p. 370.
- Histobiologie der ersten Inkubationsperiode der Kaninchensyphilis. Experimentelle Untersuchungen. *Derm. Zeitschr.*, XLVI, 1926.
- SWELLENGREBEL (N. H.). — Sur la cytologie comparée des spirochètes et des spirilles. *Ann. Inst. Pasteur*, XXI, 1907, p. 1.
- Neuere Untersuchungen über die vergleichende Cytologie der Spirillen und Spirochäten. *Centralblatt. f. Bakt.*, Abt. I, Or., XLIX, 1909, p. 529.

- SZECSI (S.). — Die Züchtung der *Spirochæta pallida*. *Med. Klin.*, 1913, n° 34.
- TAKANAKI (S.). — Is there any difference in staining between *Spirochæta pallida* and *Spirochæta pertenuis*? *Acta dermat.*, VII, 1926, p. 221.
- TANI (T.), SAITO (K.) et FUNADA (H.). — Experimentelle Studien über die Syphilis des Zentralnervensystems. I. *Centralbl. f. Bakt.*, CXXIII, 1931, p. 219.
- TANI (T.). — *Id.* II. *Ibid.*, CXXIII, 1932, p. 341.
- TANI (T.) et SAITO. — Experimentelle Studien über die Syphilis des Zentralnervensystems. III. Ueber den Einfluss von Impfstelle, Rasse, Geschlecht und Alter der Kaninchen. *Centralbl. f. Bakt.*, CXXV, 1932, p. 417.
- TANI (T.) et FUNADA (H.). — IV. Ueber die Stämme von Syphilis-spirochäten und die Reinfektion in das Gehirn. *Ibid.*, CXXV, 1932, p. 423.
- TANI (T.) et OKAYA (T.). — V. Ueber den Einfluss der Imfdosis, die Persistenz der Spirochäten im Gehirn und die Reinfektion in das Gehirn. *Ibid.*, CXXVII, 1933, p. 430.
- TOMASCZEWSKI. — Ein Beitrag zur Reinzüchtung der *Spirochæta pallida*. *Berl. klin. Woch.*, 1912, n° 33.
- TRIBONDEAU (M.). — Diagnostic du chancre induré. Nouveau procédé rapide de coloration des spirochètés. *Bull. Soc. Franç. de Derm.*, XXIII, 1912, p. 474.
- TUNNICLIFF (R.). — A simple stain for the *Spirochæta pallida*. *Jl Amer. Med. Ass.*, LVIII, 1912, p. 1682.
- The life-cycle of *Bacillus fusiformis*. *Jl inf. Dis.*, XXXIII, 1923, p. 145.
- UHLENHUT (P.) et MULZER (P.). — Weitere Mitteilungen über die Infektiosität des Blutes und anderer Körperflüssigkeiten syphilitischer Menschen für das Kaninchen. *Berl. klin. Woch.*, 1913, n° 17.
- *Id.* *Centralbl. f. Bakt.*, LVII, p. 158.
- UHLENHUT (P.) et ZUELZER (M.). — Ueber die biologischen und immunisatorischen Beziehungen des Erregers der Weilschen Krankheit (*Spirochæta icterogenes*) zu der freilebenden Wasserspirochäte (*Spirochæta pseudo-icterogenes*). *Arb. aus d. Reichs-Gesundheitsamte*, LIII, 1923, p. 525.
- VAN THIEL (P. H.). — Die Umwandlung *Leptospira pseudointerogenes* Stamm Leyden. *Centralbl. f. Bakt.*, CXXVII, 1933, p. 290.
- VASARHELYI (J. V.). — Ein Verfahren zur Reinzüchtung der *Spirochæta pallida*. *Centralbl. f. Bakt.*, CXXIV, 1932, p. 365.
- VOERNER (H.). — Zur Organotropie der *Spirochæta pallida*. *Med. Klin.*, 1920, p. 1136.
- VOLPINO (G.) et FONTANA (A.). — Einige Voruntersuchungen über künstliche Kultivierung der *Spirochæta pallida* (Schaudinn). — *Centralbl. f. Bakt.*, XLII, p. 666.
- VUILLEMIN (P.). — Sur la dénomination de l'agent présumé de la syphilis. *C. R. Ac. Sc.*, CXXX, 1905.

- WALTERS (W.). — The India-ink method of examination of *Spirochæta pallida*. *Jl Amer. Med. Ass.*, LXIII, 1914, p. 1666.
- WARD (H. B.). — The Spirochætes and their relationship to others organisms. *Amer. Naturalist*, XLII, 1908, p. 374.
- WARTHIN (A. S.) et OLSEN (R. E.). — Granular transformation of *Spirochæta pallida* in aortic focal lesions. *Amer. Jl of Syph.*, XIV, 1930, p. 433.
- Apparent sequence of spirochætes and granular forms in syphilitic buboes. *Ib.*, XV, 1931, p. 145.
- WARTHIN (A. S.) et STARRY (A. C.). — Second improved method for the demonstration of the *Spirochæta pallida* in the tissues. *Jl Amer. Med. Ass.*, LXXVI, 1921, p. 234.
- VON WASSERMANN (A.) et FICKER (M.). — Reinkulturen der *Spirochæta pallida* im festen und flüssigen Nährboden, sowie Uebertragung dieser Kultur auf Tiere. *Klin. Woch.*, I, 1922, n° 22.
- WATANABE (S.). — Ueber die Verteilung der Spirochäten in der Primärsklerose. *Acta dermat.*, VII, 1926, p. 701.
- WECHSELMANN (W.) et ROSENTHAL (W.). — Zur Kenntnis der *Spirochæta pallida*. *Med. Klin.*, 1905, n° 33.
- WIENERT (P.). — Ueber die Kultur des *Spirochæta pallida*. *Inaug. Diss.*, Königsberg, 1913.
- WILKES-WEISS (D.) et WEISS (C.). — Ultra-violet rays in the purification of cultures of *Spirochæta pallida*. *Proc. Soc. exp. Biol. and Med.*, XXIII, 1925, p. 87.
- Experiments on the purification of cultures of *Spirochæta pallida* by chemical methodes. *Jl inf. dis.*, XXXVIII, 1926, p. 281.
- WORMS (W.) et SCHULZE (F. O.). — Zur Vorkommen der *Spirochæta pallida* in den Leistendrüsen von Paralytikern. *Deutsche med. Woch.*, 1931, p. 1856.
- ZETZLOW. — Ueber Geisselzöpfe, *Spirochæte polyspira* und *Planosarcina Schaudinni*. *Zeitschr. f. Hyg. und Infektionskr.*, LVIII, 1908, p. 386.
- ZINSSER (H.), HOPKINS (J. G.) et GILBERT (R.). — Notes on the cultivation of *Treponema pallidum*. *Jl exp. Med.*, XXI, 1914, p. 213.
- ZUELZER (M.). — Ueber *Spirochæta plicatilis* und *Spirulina*. *Zool. Anz.*, XXXV, 1910, p. 795.
- Beiträge zur Kenntnis der Morphologie und Entwicklung der Weissen Spirochæte. *Arb. aus d. kaisert. Gesundheitsamte*, LI, 1918, p. 159.
- Biologische und systematische Spirochätenuntersuchungen. *Centralbl. f. Bakt.*, Abt. I, LXXXV, 1921 (Beih.), p. 154.
- Freilebende Wasserspirochäten als Krankheitserreger. *Ibid.*, LXXXIX, 1922, p. 171.
- Die Spirochäten, in: PROWAZECK. *Handbuch der pathogenen Protozoen*. Leipzig, 1925.
- Die Hydrobiologie der *Spirochæta icterogenes* syn. *biflexa* in den Tropen. IV. *Centralbl. f. Bakt.*, CV, 1928, p. 384.
- Die Spirochäten (Nachtrag, in: PROWAZECK. *Handbuch der pathogenen Protozoen*, t. III, 1931.

TABLE DES MATIERES

Introduction	9
CHAPITRE I ^{er} . — Définition et structure des spirochètes.	13
— II. — Formes évolutives des spirochètes. — Cycles	35
— III. — Morphologie du « <i>Spirochæta pallida</i> ».	53
— IV. — Les formes atypiques du « <i>Spirochæta pallida</i> »	75
— V. — Les spirochètes de culture et leur virulence	89
— VI. — Le spirochète dans la neuro-syphilis.	99
— VII. — Les infections expérimentales inapparentes	109
Conclusions	117
Bibliographie	119

IMPRIM. LUCIEN CARIO
13, PAS. TRUBERT-BELLIER
PARIS (XIII^e)

